

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger

Einfluss einer antiviralen Therapie auf Komplikationen und die Mortalität von chronischen Hepatitis C-Patienten unter Berücksichtigung von klinischen, laborchemischen und histologischen Parametern

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gerald Köhler

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez. Univ. Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: PD Dr. med. Tobias Heintges

Koreferent: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Danksagung und Widmung

Ich danke meiner Familie.

Jeni und Emma, die am meisten unter der Fertigstellung dieser Arbeit zu leiden hatten, die eine, weil der Partner hierdurch zeitweise psychisch auffällig wurde, die andere, weil Papa keine Zeit hatte.

Meiner Mutter und meiner Schwester, die die Fertigstellung dieser Arbeit von Anfang an unterstützt haben und mir mit praktischen Ratschlägen zur Seite standen.

PD Dr. Heintges danke ich für die fachliche Betreuung und die Geduld.

Ich widme diese Arbeit meinem verstorbenen Vater

„Keine Reizthemen. Aber was macht eigentlich deine Doktorarbeit?“

Gerald Köhler senior – um 2008

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Hintergrund	2
1.1	Historischer Hintergrund:	4
1.2	Struktur des Hepatitis C-Virus	5
2	Fragestellung	9
3	Material und Methoden	10
3.1	Studienkollektiv	10
3.2	Statistik	12
4	Ergebnisse	13
4.1	Charakteristika des Studienkollektivs	13
4.1.2	Verstorbene Patienten	21
4.1.3	Therapierte Gruppe	21
4.1.4	Nicht-therapierte Gruppe:	22
4.1.5	Charakteristika der leberbedingt verstorbenen Patienten	23
4.1.6	Respondergruppe	23
4.1.7	Patienten mit histologisch nachgewiesener Zirrhose	24
4.1.8	Vergleich der verschiedenen Gruppen:	25
4.1.9	Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs mit der Normalbevölkerung	38
4.2	univariate Korrelationsanalyse	39
4.3	Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen	45
4.3.1	Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs:	45
4.3.2	Einfluss des Geschlechts:	49
4.3.3	Einfluss des Genotyps:	50
4.3.4	Einfluss der histologischen Aktivität	55
4.3.5	Einfluss des histologischen Stagings:	57

4.3.6 Einfluss des Therapieergebnisses auf das Überleben:	61
4.3.7 Überlebensanalyse der Patienten mit Zirrhose	65
4.4 Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen	67
4.4.1 Patientenalter und Geschlecht	68
4.4.2 Sonographiebefund	68
4.4.3 Histologisches Staging	68
4.4.4 Laborparameter	69
4.4.5 Therapieergebnis	69
5 Diskussion	84
6 Zusammenfassung	91
7 Abkürzungsverzeichnis	92
8 Literaturverzeichnis	93

1 Einleitung und Hintergrund

EINLEITUNG

Das Hepatitis C-Virus ist nach dem Hepatitis B-Virus der weltweit häufigste Grund für eine chronische Virushepatitis, Zirrhose und das hepatozelluläre Karzinom. Es sind weltweit ca. 180 Mio. Menschen, d.h. 3% der Weltbevölkerung, an einer chronischen Hepatitis C erkrankt, wobei die Dunkelziffer aufgrund der Vielzahl von bisher asymptomatischen Virusträgern durchaus höher liegen dürfte, da das Intervall zwischen Infektion und Entwicklung von Krankheitssymptomen sehr lang ist [1, 2]. Derzeit wird geschätzt, dass 75% der HCV-infizierten Personen nicht diagnostiziert sind. Man geht davon aus, dass die leberbedingten HCV-assoziierten Todesfälle 2020 um über 30% reduziert werden könnten, wenn alle HCV-infizierten Patienten einer adäquaten Therapie zugeführt werden könnten [3]. Die Problematik der Erkrankung ergibt sich aus der hohen Chronifizierungsrate von 75-80%, bedingt durch spezifische virale Mechanismen zur Umgehung des Immunsystems, eine vermutlich durch genetische Polymorphismen verursachte hohe interindividuelle Variabilität bezüglich des Endorganschadens sowie letztlich einer signifikanten Resistenz gegenüber einer antiviralen Therapie [4]. Als chronische Hepatitis-C-Infektion wird eine länger als 6 Monate bestehende Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus definiert. Dies wird durch den positiven Nachweis von HCV-Antikörpern und HCV-RNA im Serum bestätigt. Bei 20-30 % der Erkrankten entwickelt sich nach 20-30 Jahren eine Leberzirrhose, auf deren Grundlage sich bei 1-4 % ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt [5-7]. Ein erhöhtes Risiko besteht hierzu bei höherem Lebensalter (> 50 J.), männlichem Geschlecht, hohem Alkoholkonsum und ansteigender Dauer der Infektion [8, 9]. Die Prävalenz folgt einer regionalen Verteilung, wobei diese in Ägypten, Kamerun, Vietnam und der Ukraine mit 9,2-14,5% am höchsten ist [9].

Es handelt sich um ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae mit einer hohen genetischen Variabilität. Hier wurden bisher 6 verschiedene Genotypen und mehr als 100 Subtypen differenziert, wovon Typ 1-4 bisher am besten erforscht sind und die höchste klinische Relevanz besitzen [10].

Der Großteil der Infektionen ist auf intravenösen Drogenabusus, Übertragungen von Blutprodukten, nosokomiale Infektionen durch kontaminiertes Material, und Hämodialyse zurückzuführen, wobei seit der Einführung des Screenings von Blutprodukten nunmehr der i.v.-Drogenabusus als Übertragungsweg an erster Stelle steht. [11, 12]. Ein Jahr nach dem Beginn der intravenösen Drogenapplikation sind 50-80%, nach 8 Jahren nahezu 100% der Konsumenten Anti-HCV-positiv [13, 14].

Durch das Screening von Blutprodukten ist die Wahrscheinlichkeit einer Posttransfusionshepatitis zwar drastisch gesunken, jedoch besteht weiterhin eine hohe Prävalenz von jeweils > 4,5% für eine Hepatitis C bei Patienten mit Hämophilie oder Thalassämie, wenn die Gabe der Präparate vor einer HCV-RNA-Testung erfolgte, da das Material hier aus einem Plasmapool von hunderten von Spendern gewonnen wurde [15, 16].

Dialysepatienten als weitere Risikogruppe entwickeln in 6-38% der Fälle eine chronische Hepatitis C [17].

Das Risiko einer sexuellen Übertragung der Hepatitis C ist weitaus geringer, bei monogamen Paaren liegt die Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei 0-0,6% pro Jahr, bei promiskuitivem Verhalten steigt das Risiko auf bis zu 1,8% pro Jahr [18].

Berufliche Exposition schließlich geht ebenfalls mit einem leicht erhöhten Risiko einer Infektion mit dem Hepatitis C-Virus einher, wobei insbesondere der medizinische Bereich mit einer Prävalenz von 0,6-4,5% vertreten ist. Das Risiko, sich bei einer Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle zu infizieren, liegt bei 1,8% [19]

1.1 Historischer Hintergrund:

Das Hepatitis C-Virus wurde 1989 von Choo et al. identifiziert [20]. Vorangegangen war eine lange Zeit der Ungewissheit, nachdem erstmals 1943 über Hepatitiden nach Bluttransfusionen berichtet wurde [21].

Insbesondere, weil sich ein deutlicher Anstieg der Fälle von Posttransfusionshepatitiden bei Empfängern von unter kommerziellem Anreiz gespendetem Blut im Vergleich zu Empfängern von freiwillig gespendetem Blut fand, wurde eine virale Genese der Übertragung vermutet, der Verdacht erhärtete sich nach einer drastischen Senkung der Erkrankungsfälle nach Ausschluss von finanziell abhängigen Spendern, hierunter insbesondere i.v.-Drogenabhängigen. Im weiteren Verlauf wurden zunächst das Hepatitis B- und das Hepatitis A-Virus identifiziert, wobei keine Korrelation von Hepatitis A-Infektionen, wohl aber von Hepatitis B und Posttransfusionshepatitiden festgestellt werden konnte [19, 22, 23]. Es konnte jedoch trotz Screeningtests für Hepatitis-B für 90% der Posttransfusionshepatitiden keine Ursache gefunden werden, woraufhin diese zunächst als Non-A-non-B-Hepatitis (NANBH) bezeichnet wurden. Die Vermutung, dass es sich hier um ein bisher nicht identifiziertes Agens handelte, wurde durch die Erkenntnis der Korrelation einer Transaminasenerhöhung des Spenders mit einer NANBH-Erkrankung des Empfängers gestützt [24]. Schließlich ließ sich das Virus aus dem Blut eines Schimpansen isolieren, nachdem sich dieser nach Übertragung einer von einem nach Bluttransfusion chronischen Hepatitispatienten stammenden Plasmakonzentrat infizierte [22].

1.2 Struktur des Hepatitis C-Virus

Wie auch bei dem Erreger des Gelb- und Denguefiebers handelt es sich um ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae mit einer hohen genetischen Variabilität. Hier wurden durch Sequenzanalyse bisher 6 verschiedene Genotypen und mehr als 100 Subtypen differenziert. Von Simmonds et al. wurde 1994 eine Nomenklatur vorgeschlagen, die heute allgemein gültig ist. Hiernach wird der Genotyp mit einer Zahl bezeichnet, die diversen Subtypen werden mit Kleinbuchstaben versehen. Genotypen untereinander weisen Sequenzhomologien von ca. 65% auf, die Subtypen innerhalb eines Genotyps zeigen Übereinstimmungen von 70-85% [25]. Von den bisher entdeckten Genotypen sind die Typen 1-4 bisher am besten erforscht und besitzen die höchste klinische Relevanz bzw. den größten Einfluss auf die weitere Therapie [10]. Die Genotypen folgen einer regionalen Verteilung, wobei Typ 1 und 3 weltweit auftreten, Genotyp 4 und 5 ist in Afrika vorherrschend und Typ 6 ist am häufigsten in Asien zu finden [26]

Das Genom ist entschlüsselt. Bisher ist eine Pathogenität des Virus für den Menschen und Schimpansen nachgewiesen. Das Virus infiziert die Hepatozyten und hämatopoetische Zellen sowie auch Lymphozyten und Makrophagen. Hierbei ist der genaue Mechanismus der Zellinvasion noch nicht letztendlich geklärt.

Durch eine aus ca. 10.000 Nukleotiden bestehende Einzelstrang-RNA mit offenem Leserahmen wird ein aus 3010 Aminosäuren bestehendes Polyprotein codiert. Dieses wird durch eine viruscodierte Protease in Struktur- (5-Ende) und Nichtstrukturproteine (3-Ende) gespalten. Zu den Strukturproteinen zählt zunächst das Capsidprotein, welches einen unter den verschiedenen Genotypen homologen Anteil darstellt. Es folgen zwei Hüllproteine E1 und E2 mit hypervariablen Regionen am aminoterminalen Ende (HVR 1 und 2). Die Unterschiede in diesen Regionen machen im Wesentlichen die unterschiedlichen Genotypen aus. Da unterschiedliche Sequenzen dieser Regionen im gleichen Organismus auftreten, spricht man von einer sogenannten Quasispezies. Dieses Vorkommen lässt vermuten, dass diese Region unter dem Druck des Immunsystems rasch mutiert. Hierdurch würde sich auch zum Teil die schwierige Therapierbarkeit der chronischen Hepatitis C erklären [27, 28].

Die sechs Nichtstrukturproteine sind notwendig für die Virusreplikation. Unter anderem handelt es sich hier um eine Helicase, virale Protease und RNA-abhängige Polymerase.

An Komplikationen der chronischen Hepatitis C entwickeln sich als Folgen der portalen Hypertension (Aszites, Varizenblutungen und Splenomegalie) sowie der gestörten Leberfunktion (Ikterus, Katabolie und Gerinnungsstörungen) auf dem Boden des zirrhotischen Umbaus die hepatische Enzephalopathie und das hepatozelluläre Karzinom. Vom Beginn der Erkrankung bis zur Entwicklung einer Zirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms dauert es in der Regel 20-30 Jahre.

Neben den direkten Folgen der Hepatitis finden sich auch eine Assoziation mit einigen extrahepatischen Manifestationen wie Kryoglobulinämie und Glomerulonephritiden. Bei einer lang bestehenden Kryoglobulinämie scheint ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines B-Zell-Non-Hodgkinlymphoms vorzuliegen [29]. Seltener findet sich ein Sjögensyndrom oder eine Autoimmunthyreoiditis [30]

Die erste zugelassene antivirale Therapie war rekombinantes Alpha-Interferon, worunter eine dauerhafte Responderrate (definiert durch fehlenden Nachweis von HCV-RNA 6 Monate nach Therapieende) von ca. 15-30% erreicht wurde. Zu einem Relaps kam es in ca. 20-30% der Fälle, bei ca. 50-60% handelte es sich um primäre Non-Responder [1]. Durch Kombination von alfa-IFN mit dem Guanosinanalogen Ribavirin ließ sich die Responderrate bei Patienten, bei denen es zu einem Relaps unter IFN-Monotherapie kam, auf bis zu 70% steigern, bei primären Non-Respondern auf bis zu 25%.

Durch Verknüpfung von IFN mit Polyethylen-Glycol („Pegylierung“) wurde eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit sowie eine Verminderung der Immunogenität erreicht, so dass durch eine wöchentliche Injektion ausreichende Dosisspiegel aufrecht erhalten werden konnten. Die Kombinationstherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin stellt die aktuelle Standardtherapie der Hepatitis C dar. Die SVR-Raten schwanken, abhängig vom Genotyp, zwischen 40-50% (bei Genotyp 1) bis 75-80% (Genotyp 2 und 3) [31]. Die stärksten Vorhersagefaktoren für eine SVR sind der HCV-Genotyp und der HCV-RNA-Level bzw. die Viruslast vor Therapie, die Rasse sowie der Grad der Leberfibrose [32]. Zudem gilt eine genetische Variation des IL28B-Gens als starker Prädiktor für ein therapeutisches Ansprechen auf eine Inter-

feron-Ribavirin-Kombinationstherapie bzw. für eine spontane Remission bei einer Hepatitis-C-Infektion [28, 33-37]. Weitere gesicherte günstige Prognosefaktoren für das Ansprechen auf eine Therapie sind ein kurzer Krankheitsverlauf vor Therapie, Alter < 40 Jahre, weibliches Geschlecht, die Rasse und geringe entzündliche hepatische Veränderungen bzw. Umbauvorgänge [32, 38-42]. Ein früher Therapiebeginn senkt nachweislich die HCV-assozierte Mortalität [43]. Neben den sich hier aus ableitenden negativen Prognosefaktoren gelten ein Diabetes mellitus, eine Adipositas und eine hohe intrahepatische Eisenlast als unabhängige Prädiktoren für eine Non-Response [44-46]. Nach den aktuellen Therapieempfehlungen sollte bei Genotyp 1 eine 48-wöchige Kombinationstherapie erfolgen. Dieser Zeitraum kann bei niedriger Viruslast (> 600.000 – 800.000 IU/ml) und einem RVR (Rapid virologic response) mit Negativierung der HCV-RNA nach 4 Wochen auf 24 Wochen verkürzt werden. Dies gilt auch für Genotyp 4, 5 und 6. Bei einer Ersttherapie von Patienten mit Genotyp 2 oder 3 wird eine 24-wöchige Therapie empfohlen. Bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren (hohe Viruslast vor Therapiebeginn, Umbauzeichen der Leber, männliches Geschlecht und Alter > 40 Jahre) sollte hier eventuell ebenfalls eine Therapie über 48 Wochen eingeleitet werden [47-49].

Kontraindikationen für eine Therapie mit Interferon sind u.a. der Nachweis einer Autoimmunerkrankung (z.B. Autoimmunhepatitis, Thyreoiditis), einer Depression oder einer bakteriellen Infektion. Kontraindikationen für eine Therapie mit Ribavirin sind eine Anämie (Hb < 10g/dl), eine terminale Niereninsuffizienz, eine schwere Herzinsuffizienz, eine schwere koronare Herzerkrankung oder eine Schwangerschaft. Die häufigen Nebenwirkungen machen eine engmaschige Kontrolle der Patienten während der Therapie notwendig. Am häufigsten zeigen sich grippeähnliche Symptome, die meist nur zu Beginn der Therapie auftreten. Weitere Nebenwirkungen sind psychischer Natur (Depression, Suizidalität), Knochenmarkdepression, Hämolyse, Dekompensation bei vorbestehender Leberzirrhose, Neuauftreten einer Autoimmunerkrankung oder eine Retinopathie. Dies bedingt, dass es in bis zu 15% der Fälle zu einem Therapieabbruch kommt und bei 20–40% eine Dosisreduktion notwendig ist [38].

Auch wurden sogenannte Stoppregeln definiert: Bei einem Abfall der Viruslast um weniger als 2log₁₀-Stufen, einer absoluten HVC-RNA-Reduktion von > 30.000 IU/ml bis zur 12. Therapiewoche oder noch nachweisbarer HCV-RNA zur Therapiewoche

24 findet sich ein dauerhaftes Therapieansprechen nur in 1-2 % der Fälle. Daher wird hier ein Therapieabbruch empfohlen [49].

Außerdem sind weitere molekulare und immunologische Therapieansätze wie die HCV-Proteaseninhibitoren (insbesondere jene gegen die NS3-4A-Protease), die HCV-Polymerase-Inhibitoren (Nucleosid- und Nichtnucleosidanaloga) sowie die Cyclophilininhibitoren Gegenstand der derzeitigen Forschung. Hier sind aktuell die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir in Kombination mit einer Interferon-Ribavirin-Therapie bei einer Infektion mit Genotyp 1 zugelassen. Die Kombinationstherapie erhöht die SVR-Rate nach aktueller Studienlage auf 61-74% [50-53]. Zudem scheint eine Anpassung der Therapiedauer an die Viruslast oder dem Ansprechverhalten auf die Therapie sinnvoll, auch um hierdurch eine unnötige Therapielänge mit entsprechender Einschränkung der Lebensqualität zu vermeiden [31, 54, 55].

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss einer Interferontherapie auf den Verlauf einer chronischen Hepatitis C an einem großen Patientenkollektiv über einen langen Beobachtungszeitraum zu untersuchen.

Dabei war es von besonderem Interesse, zum Einen Vorhersagefaktoren für das Therapieansprechen bzw. für den Krankheitsverlauf zu identifizieren, zum Anderen, darzustellen, welche Kovariaten den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C positiv oder negativ beeinflussen.

Hierzu wurde eine retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufes von chronischen Hepatitis-C-Patienten sowohl mit als auch ohne Therapie unter Berücksichtigung von Krankheitssymptomen, Entwicklung von Komplikationen, sonographischen und histologischen Veränderungen durchgeführt. Auch wurden die Daten hinsichtlich einer Korrelation zwischen laborchemischen Parametern (Bilirubin, Albumin, Quick, Thrombozyten, Ferritin) und Krankheitsverlauf bzw. der Entstehung von Komplikationen überprüft.

3 Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv

Retrospektiv wurden die Akten von Patienten aufgearbeitet, die eine Behandlung von 1990 bis Ende 1997 in der Hepatitisambulanz begannen (n = 1036).

Als Erkrankungsdauer galt die Zeit seit Bluttransfusion, der Beginn des i.v.-Drogenabusus oder die Zeit seit Infektionsnachweis nach berufsbedingtem Kontakt mit kontaminiertem Material. In Fällen, wo dies nicht bekannt war, wurde die erste dokumentierte Aminotransferasenerhöhung im Serum als Krankheitsbeginn gewertet. Erfasst wurden die Krankheitsdauer, das Patientenalter bei Therapiebeginn und –ende, Symptome wie Müdigkeit, Leistungsabfall und Juckreiz, der Übertragungsweg, sowie, wenn vorhanden, der Genotyp, eine Transaminasenerhöhung, das Eintreten von Komplikationen wie Aszites, Ausbildung von Ösophagusvarizen, Varizenblutung, die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie oder eines hepatozellulären Karzinoms, relevante Laborparameter (Bilirubin, Albumin, Quick, Thrombozyten und Ferritin), der Sonographiebefund und die Histologie. Verwendet für das Grading bzw. Staging wurde hier der Desmet-Scheuer-Score (s. Tab 1).

Grading (Ausmaß der entzündlichen Aktivität, Desmet-Scheuer-Score)

1	Minimal
2	Mild
3	Mäßig
4	Schwer

Staging (Fibrosestadium, Desmet-Scheuer-Score)

0	Keine Fibrose
1	Minimal
2	Mild
3	Mäßig
4	Schwer

Schließlich wurden auch die Therapie, die Dauer der Behandlung sowie das Ansprechen (Responder, Nonresponder, Relapser) mit in die Auswertung einbezogen. Da hier vielfältige Therapieansätze vorlagen (IFN-Monotherapie, Kombinationstherapie IFN + Ribavirin, PEG-IFN, PEG-IFN + Ribavirin, Tripletherapie mit Amantadin u.a.), wurde in der Auswertung lediglich berücksichtigt, ob eine Therapie durchgeführt wurde oder nicht.

Ob eine Interferontherapie erfolgte oder nicht, hing von vielfältigen Faktoren ab, welche sich auch im Verlauf der Studiendauer teilweise änderten:

Junge Patienten ohne vorliegende Kontraindikationen erhielten eine Therapie.

Keine Therapie erfolgte bei älteren Patienten (> 60 Jahre) mit Genotyp 1b und Zirrhose.

Weitere Gründe, nicht zu therapieren, waren normale Transaminasen (n = 72), Faktoren, welche mit einem schlechten therapeutischen Ansprechen einhergehen (Genotyp 1, nahezu normale ALT) bzw. relative Kontraindikationen (hohes Alter, thyroideale Antikörper, Depressionen (n = 168), Child-B-Zirrhose (n = 11), absolute Kontraindikationen für Interferon (n = 45), schwere Begleiterkrankungen (n = 31), auf Wunsch des Patienten (n = 85) oder andere Gründe (n = 34) bzw. unbekannt (n = 32).

Die Therapiedauer betrug vor dem Jahre 1993 insgesamt 6 Monate mit einer dreimal wöchentlich verabreichten Dosis von 3 MU Interferon s.c.. Nach 1993 wurde die Therapiedauer bei negativem HCV-RNA-Nachweis und Normalisierung der Alanintransaminasen 3 Monate nach Therapiebeginn auf insgesamt 12 Monate verlängert.

Die Daten wurden in einer Exceldatei erfasst und statistisch mit SPSS ausgewertet.

3.2 Statistik

Das Datenmaterial wurde zunächst deskriptiv aufgearbeitet, um Einflussfaktoren auf die statistischen Ergebnisse zu identifizieren. Es wurde jeweils der Standardfehler des Mittelwertes verwendet.

Es erfolgte zunächst die Überprüfung einer signifikanten Korrelation der erfassten Parameter mit der Entwicklung von Komplikationen bzw. einem leberbedingten Versterben durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

Bei signifikanter Korrelation wurde anschließend eine vergleichende Überlebensanalyse der therapierten Gruppe mit dem nicht-therapierten Kollektiv mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse vorgenommen. Hierbei wurde jeweils das Auftreten von Komplikationen, Todesfällen und leberbedingten Todesfällen untersucht. Aufgrund der nur für einen Teil der Patienten vorliegenden Daten bezüglich des Genotyps und der Histologie erfolgte hier auch eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier, da hier multivariate Analysen nur eingeschränkt möglich sind. Zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebenskurven wurde jeweils ein Log rank-Test durchgeführt.

Unter Einbeziehung der so identifizierten Kovariaten wurde schließlich ein Vergleich des therapierten mit dem nichttherapierten Patientenkollektiv anhand von Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Anhand dieser multivariaten Analysen mit dem Cox-Modell wurde überprüft, welche dieser Parameter bei gleichzeitiger Berücksichtigung anderer Parameter tatsächlich Prädiktoren für das Zielkriterium „Überleben“ bzw. „Entwicklung einer Komplikation“ darstellen.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde auf 0,05 festgelegt. Werte $< 0,05$ wurden als signifikant beschrieben.

Bei dieser Auswertung wurde eine Lebertransplantation und Todesfall als gemeinsamer Endpunkt gewertet. Auf diese Weise wurde auch ein Vergleich mit den verschiedenen Unterkollektiven (therapiertes und nichttherapiertes Kollektiv) vorgenommen.

Für die statistischen Analysen wurde das Programm SPSS Statistics Version 17.0 der Firma SPSS verwendet.

4 Ergebnisse

4. 1 Charakteristika des Studienkollektivs

In die Studie eingeschlossen wurden 1037 Patienten, die alle in der Hepatitisambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zwischen 1990 und 1998 angenommen wurden. Dabei handelte es sich um 497 weibliche und 540 männliche Patienten im Alter von 8 bis 81 Jahren, die bei Einschluss in die Studie im Median 42 Jahre (+/- 15) alt waren (Abb.1). Alle eingeschlossenen Patienten hatten einen positiven Anti-HCV- und HCV-RNA-Test.

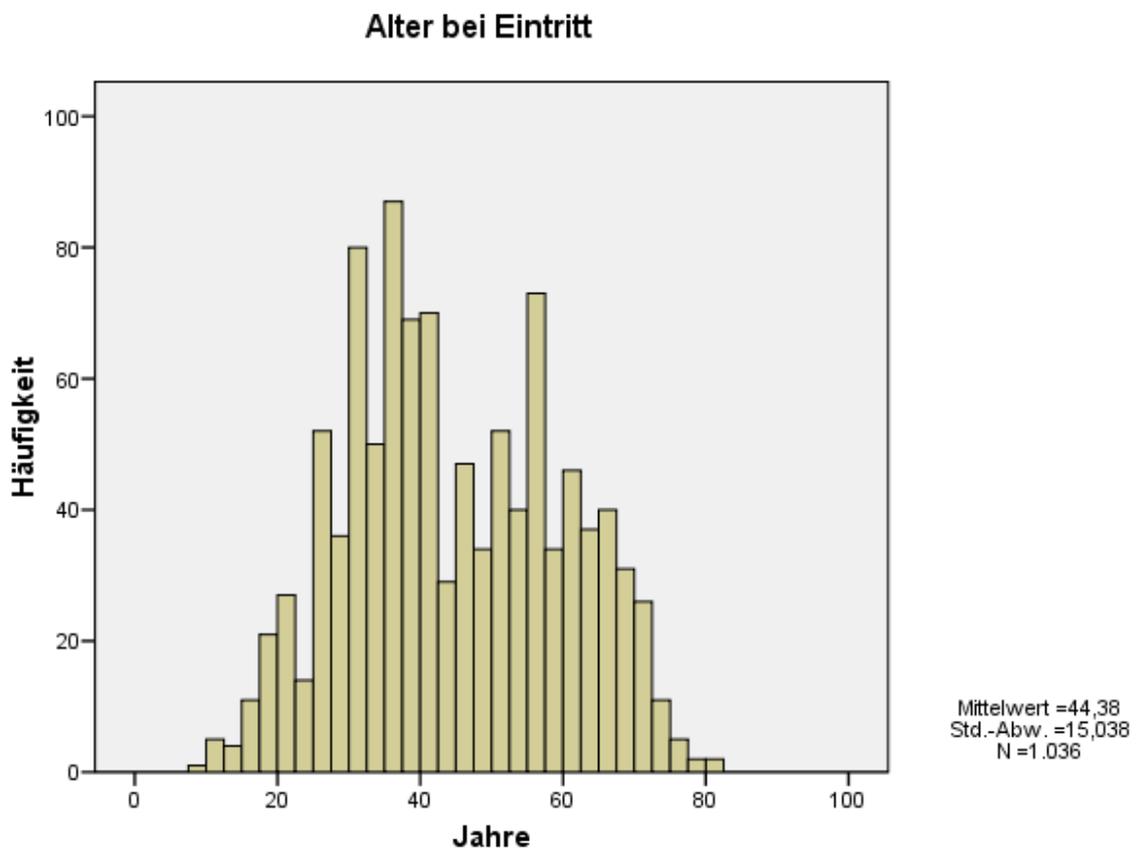


Abb. 1

Der Beobachtungszeitraum betrug im Median 64 Monate. Hier betrug die kürzeste Beobachtungszeit einen Monat, die längste Beobachtungszeit 262 Monate (Abb. 2).

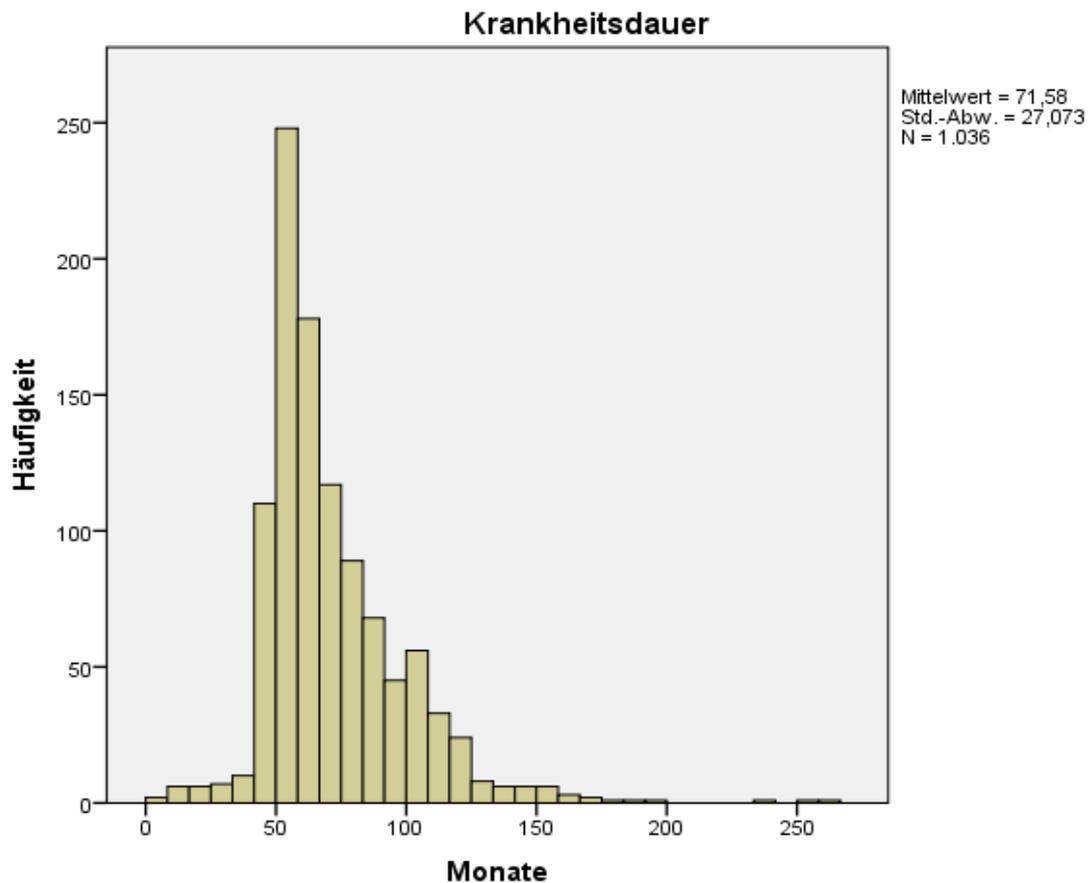


Abb. 2

Bei Beginn der Therapie wurden die Serumwerte von Bilirubin, Albumin, Ferritin, die Thrombozytenzahl und der Quickwert erfasst (Abb. 3-7). Der Normalbereich für Bilirubin liegt hier bei < 1,1 mg/dl, für Albumin zwischen 3,5-5,5 mg/dl, für Ferritin 22-112 µg/l (für Frauen) und 34-310 µg/l (für Männer), für die Thrombozytenzahl bei 150.000 – 400.000/µl und den Quickwert bei 70-120%.

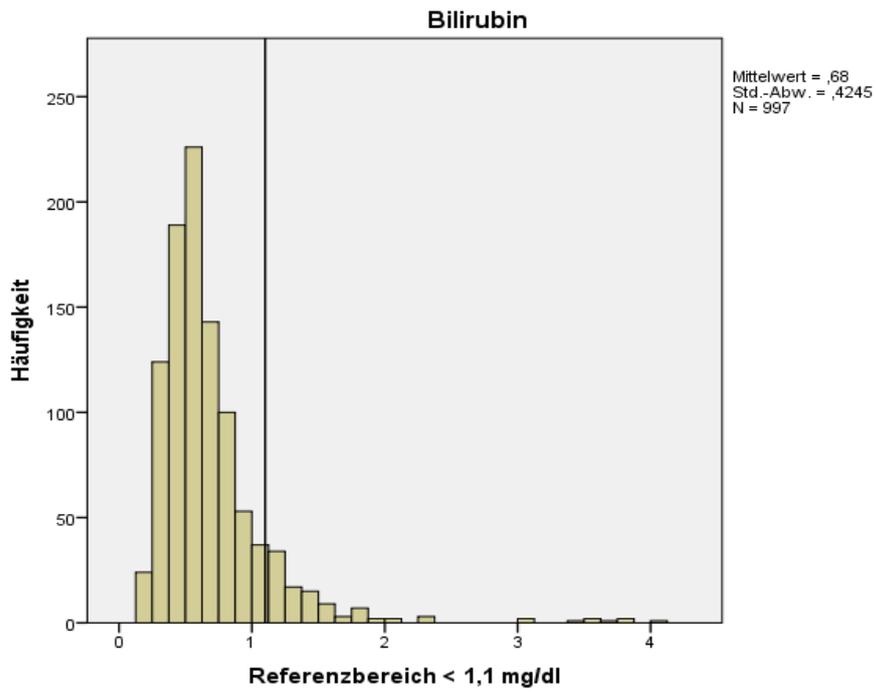


Abb. 3

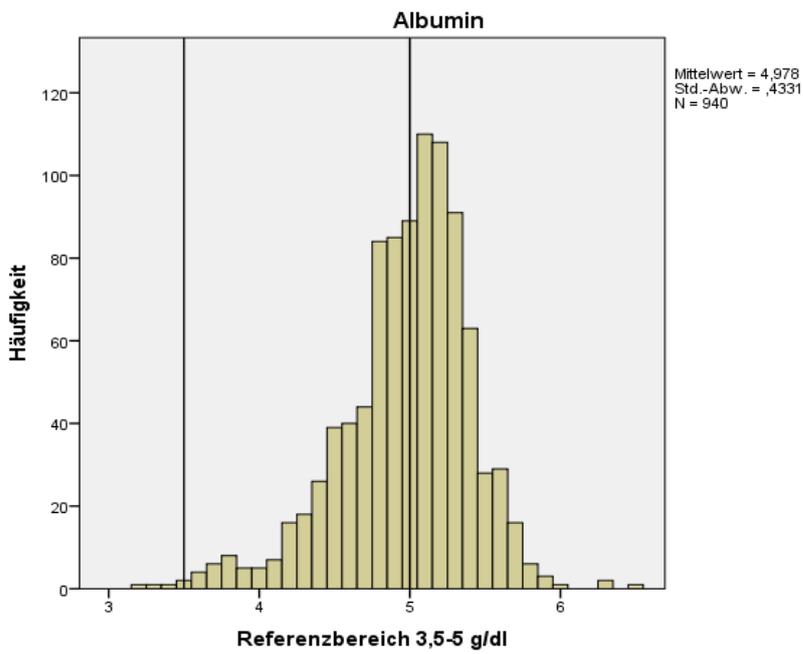


Abb. 4

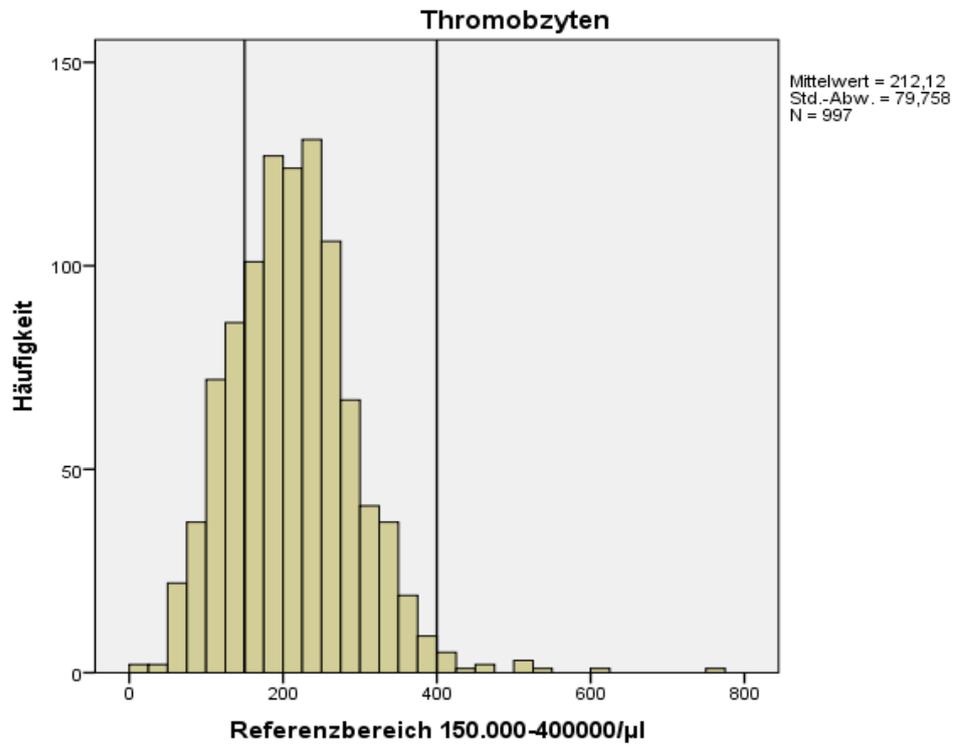


Abb. 5

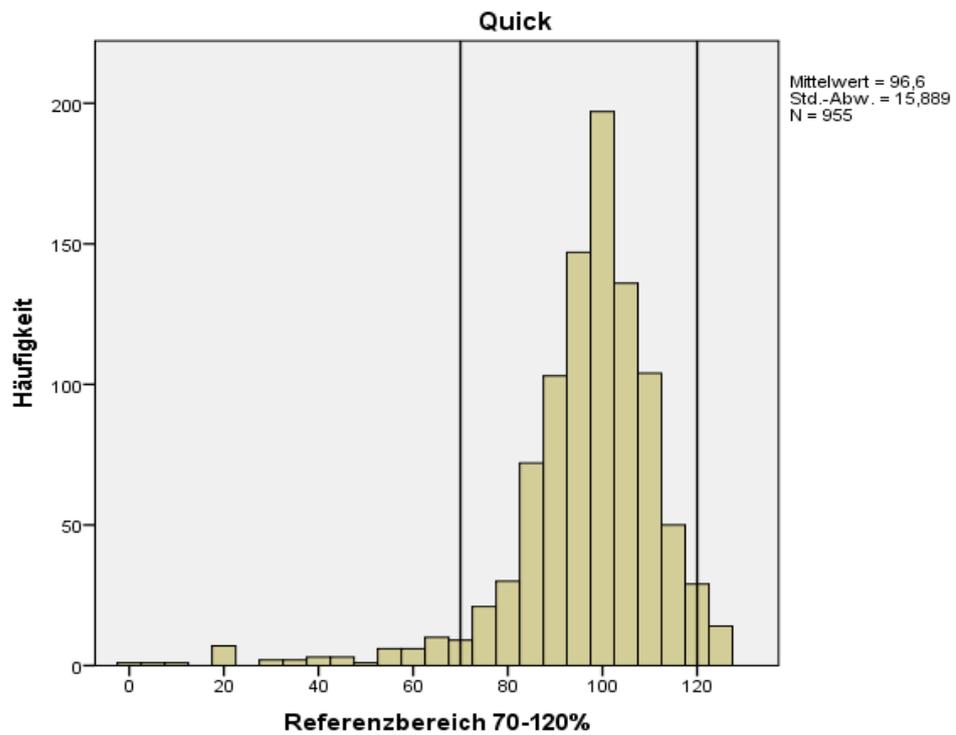


Abb. 6

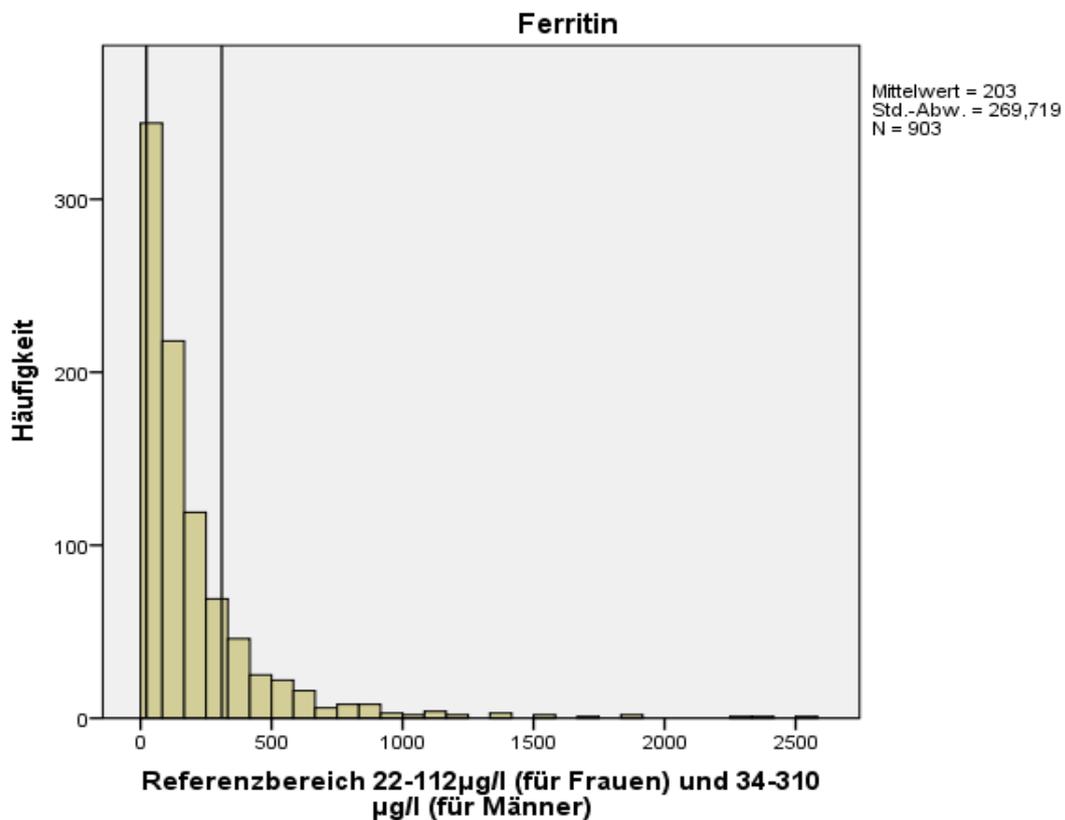


Abb. 7

Eine Genotypbestimmung lag für 272 Patienten (26,2%) vor. Es hatten 218 Patienten (80,1%) Genotyp 1 (hiervon 140 Typ 1b und 61 Typ 1a, 17 undifferenziert) und jeweils 11 Patienten Genotyp 2 und 3 (jeweils 4%). Bei den restlichen Patienten handelte es sich um Genotyp 4 oder andere.

Es lag ein histologisches Grading für 486 (46,9%) und eine histologische Stadieneinteilung (Staging) für 488 (47%) Patienten vor. Von diesen Patienten hatten 32 eine Zirrhose, d.h. eine gesicherte Zirrhose lag bei ca. 3% der Patienten vor (Abb. 8 und 9).

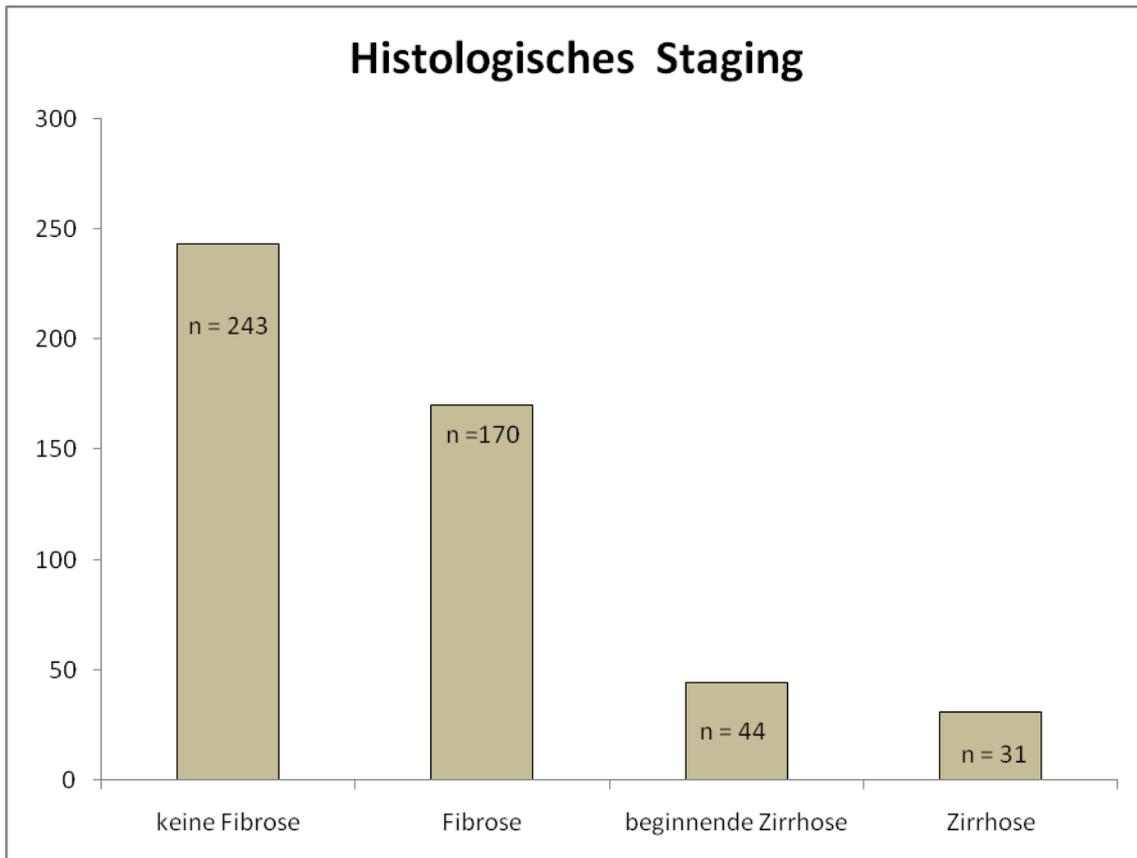


Abb. 8

Für alle Patienten lag die Erfassung von Komplikationen (Aszites, Ösophagusvarizen und –blutung, hepatische Enzephalopathie hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation und Tod) vor. Insgesamt betrug die Komplikationsrate 11,1 % (116 Patienten, Abb. 9 und 10).

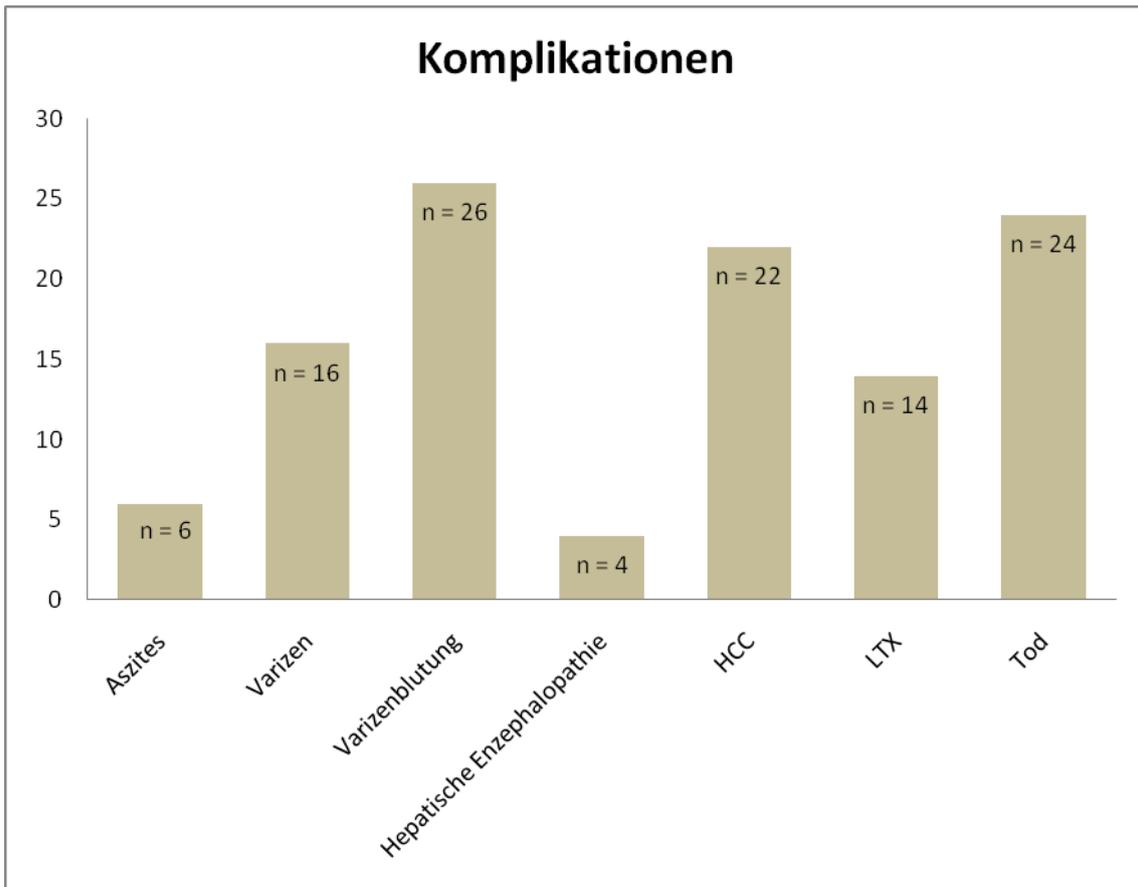


Abb. 9

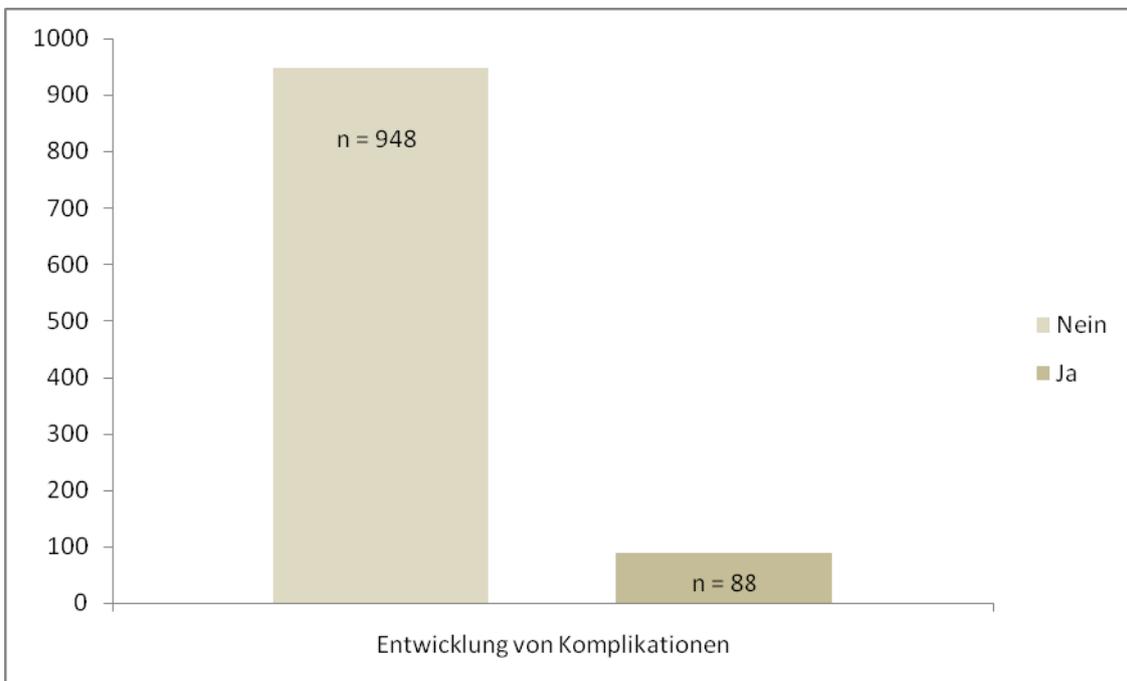


Abb. 10

Insgesamt wurden von den 1036 Patienten 507 (48,9%) mit Interferon therapiert, 529 (51,1%) nicht. Insgesamt gab es in der Therapiegruppe 17 verschiedene Therapie-schemata. Deshalb erfolgte eine statistische Auswertung nur mit der Unterscheidung: Interferontherapie oder nicht. Ein Vergleich der einzelnen Therapien erfolgte aufgrund der vielen Therapiearme mit teilweise sehr kleinen Fallzahlen nicht.

In dieser Gruppe wurde ein erfolgreiches Therapieansprechen zunächst als Normalisierung der Transaminasen > 12 Monate nach Therapieende gewertet (113 Patienten, 22,3%). Als Relapser galten Patienten, die nach Normalisierung und Abschluss der Therapie wieder einen Anstieg der Transaminasen bzw. einen erneuten Nachweis der HCV-RNA innerhalb der nächsten 6 Monate aufwiesen (120 Fällen, 23,7%). Die Rate der Nonresponder lag bei 54% (n = 103 Patienten, 21,1%). Als Nonresponder galten Patienten ohne laborchemische Veränderung der Transaminasen bzw. einem persistierenden HCV-RNA-Nachweis unter Therapie (Abb. 11).

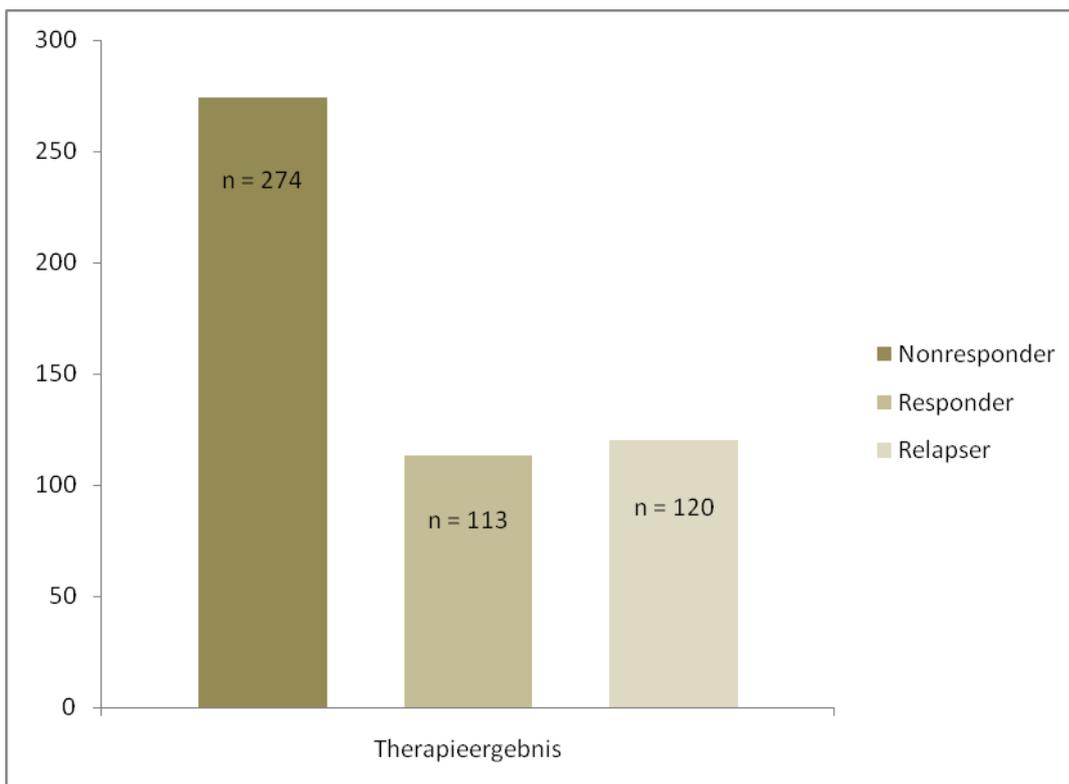


Abb.11

4.1.2 Verstorbene Patienten

Insgesamt verstarben 72 Patienten (6,9%) des Studienkollektivs, hiervon 24 Frauen (32,9%) und 47 Männer (67,1%). Das Alter der Patienten bei Studieneintritt betrug im Median 56 Jahre, der jüngste verstorbene Patient war 20, der älteste Patient 81 Jahre. Hierbei war der Tod bei 44 Patienten (61%) leberbedingt (= liver related death, LRD), bei 28 (39%) handelte es sich um eine nicht-leberbedingte Todesursache.

30 Patienten (41,4%) erhielten eine Interferontherapie, 42 Patienten (58,6%) nicht. Bei den mit Interferon behandelten Patienten betrug die Therapiedauer im Median 6 Monate. Der Anteil der Nonresponder lag bei 89,7% (27 Patienten), eine Relaps war bei einem Patienten (3,4%) zu verzeichnen. Es gab 2 Responder (2,9%), hier war der Tod jeweils nicht leberbedingt. Der häufigste Übertragungsweg war nach unbekanntem Infektionsweg (48,6%) eine Transfusion (28,6%) gefolgt von i.v.-Drogenabusus (7,1%) und anderen Blutprodukten (4,3%).

Der Zeitraum bis zum Tode betrug in der therapierten LRD-Gruppe 71, in der nicht-therapierten LRD-Gruppe 52,5 Monate. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,026$), wobei das Eintrittsalter sich mit 54 vs. 56 Jahre nicht signifikant unterschied. ($p = 0,148$).

4.1.3 Therapierte Gruppe

Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe ($n = 507$) bei Studieneintritt betrug 42 Jahre, die mittlere Beobachtungsdauer 66 Monate. Der Anteil der Frauen lag bei 44,2% ($n = 224$), der Männeranteil 55,8% ($n = 283$). Der häufigste Übertragungsweg war mit 35,7% eine Transfusion, gefolgt von i.v.-Drogenabusus (16,6%) und Blutprodukten (8,9%).

8,5% ($n = 43$) der therapierten Gruppe entwickelten Komplikationen, die Zeit bis zur Entwicklung einer Komplikation betrug im Median 65 Monate. Es verstarben 26 Patienten (5,1%), hiervon waren 15 Todesfälle (3,1%) leberbedingt.

Die histologische Aktivität war bei 340 Patienten (67,1%), das histologische Staging bei 342 Patienten (67,3%) bekannt. Die Therapie war in 113 Fällen (22,3%) erfolg-

reich, zu einem Relaps kam es in 120 Fällen (23,7%). Die Rate der Nonresponder lag bei 54% (n = 274).

Bei Genotyp 1 (n = 134) lag die Responderrate bei 16,4%, der Anteil der Patienten mit einem Relaps bei 17,9% und der der Nonresponder bei 65,7%. Die Responderrate bei den restlichen Genotypen betrug zusammengefasst 40%, der Anteil der Patienten mit einem Relaps 25%. Zu einer Nonresponse kam es in 35% der Fälle.

Bei 23 Patienten bzw. 4,5% der Therapiegruppe kam es zu einem Therapieabbruch. Die häufigste Ursache war ein Nichtansprechen auf die Therapie (Transaminasenanstieg), verbunden mit einem Gefühl der Abgeschlagenheit (n = 12), gefolgt von psychischen Nebenwirkungen (n = 4) und Blutbildveränderungen (n = 2) bzw. kardialen Nebenwirkungen (n = 2). Auch führten Hautaffektionen, periphere Lähmungen und eine Schwangerschaft zum Therapieabbruch. Insgesamt lag nach 24 Wochen in 11 Fällen ein Nonresponse vor, wonach die Therapie nicht fortgeführt wurde. In diesem Kollektiv fanden sich zwei Todesfälle, welche beide leberbedingt waren.

4.1.4 Nicht-therapierte Gruppe:

Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe (n = 529) bei Studieneintritt betrug wie in der Therapiegruppe 42 Jahre, die mittlere Beobachtungsdauer 62 Monate. Der Anteil der Frauen lag bei 51,8% (n = 274), der Männeranteil 48,2% (n = 255).

Der häufigste Übertragungsweg war mit 30,4% eine Transfusion, gefolgt von i.v.-Drogenabusus (22,5%) und Blutprodukten (7,4%).

8,1% (n = 43) der therapierten Gruppe entwickelten Komplikationen, die Zeit bis zur Entwicklung einer Komplikation betrug im Median 61 Monate.

Es verstarben 41 Patienten (7,8%), hiervon waren 24 Todesfälle (4,5%) leberbedingt. Die histologische Aktivität sowie das Staging waren bei 146 Patienten (27,6%), bekannt.

4.1.5 Charakteristika der leberbedingt verstorbenen Patienten

Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe (n = 44) bei Studieneintritt betrug 56 Jahre, die mittlere Beobachtungsdauer bzw. der Zeitraum bis zum Tod 59 Monate. Der Anteil der Frauen lag bei 30% (n = 13), der Männeranteil 70% (n = 31).

Der häufigste Übertragungsweg war nach unbekanntem Übertragungsweg (52,4%) mit 26,2% eine Transfusion, gefolgt von i.v.-Drogenabusus und Blutprodukten mit jeweils 4,8 %.

Alle Patienten entwickelten Komplikationen. Die Zeit bis zur Entwicklung einer Komplikation betrug im Median 38 Monate. Die histologische Aktivität war bei 23 Patienten (54,8 %), das histologische Staging bei 24 Patienten (57,1%) bekannt. Eine Interferontherapie erhielten 18 Patienten (42,9%), hierunter fanden sich keine Responder sowie 2 Relapser (5,6%). 17 Patienten (94,4 %) waren Nonresponder.

4.1.6 Respondergruppe

Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe (n = 113) bei Studieneintritt betrug 38 Jahre, die mittlere Beobachtungsdauer 71 Monate. Der Anteil der Frauen lag bei 50,4 % (n = 57), der Männeranteil 49,6% (n = 56).

Der häufigste Übertragungsweg war mit 27,4% eine Transfusion, bei 25,7% war der Übertragungsweg unbekannt. I.v.-Drogenabusus (23,9%) und Blutprodukten (12,4%) fanden sich an dritter und vierter Stelle.

3,5% (n = 4) der therapierten Gruppe entwickelten Komplikationen, die Zeit bis zur Entwicklung einer Komplikation betrug im Median 70 Monate. Es verstarben 2 Patienten (1,8%), hiervon war kein Todesfall leberbedingt. Die histologische Aktivität und das Staging waren bei 82 Patienten (74,6%) bekannt.

4.1.7 Patienten mit histologisch nachgewiesener Zirrhose

Eine durch eine Leberbiopsie nachgewiesene Zirrhose lag bei 63 Patienten vor, von diesen Patienten erhielten 39 eine Interferon-Ribavirin-Therapie.

Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe bei Studieneintritt betrug 54 Jahre, die Beobachtungsdauer 71 Monate. Das Geschlechtsverhältnis war 1:1.

51% der Patienten entwickelten Komplikationen, die Zeit bis zur Entwicklung einer Komplikation betrug im Median 56 Monate. Es verstarben 23 Patienten (37%), hiervon waren 20 Fälle (87%) leberbedingt.

Hier zeigte sich ein Nonresponse von 80% (n = 50), der Anteil der Responder lag in diesem Kollektiv bei 7,7% (n = 5), ein Relaps fand sich bei 15,3% (n = 10).

Eine Genotypbestimmung lag bei 22 Patienten vor, 18 Patienten (81,8%) hatten Genotyp 1, der Anteil von anderen Genotypen lag bei 18,2% (n = 4), wobei diese nicht weiter differenziert wurden. Hiervon wurden 14 Patienten therapiert (10 Patienten mit Genotyp 1 und 4 Patienten mit anderem Genotyp).

In diesem Kollektiv gab es keine Responder, alle Patienten mit Genotyp 1 zeigten ein Nonresponse, bei den Patienten mit anderem Genotyp kam es zu einem Relaps. Die Therapiedauer betrug hier im Median 24 Wochen.

4.1.8 Vergleich der verschiedenen Gruppen:

Es erfolgte ein Vergleich des Eintrittsalters der therapierten, der nichttherapierten und der an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten im Median. Zudem wurde das Eintrittsalter der Patienten bezogen auf das Therapieergebnis verglichen.

Das Eintrittsalter betrug im Median für das Gesamtkollektiv und die nicht verstorbenen Patienten sowie für die nichttherapierten als auch die therapierten Patienten 42 Jahre. Die an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten waren im Median 54,5 Jahre alt, Patienten, die auf eine Therapie ansprachen, waren 38 Jahre alt, die Nonresponder 47 Jahre. Die Gruppe der Relapser war bei Eintritt in die Studie 42 Jahre alt (Abb.12).

Das Eintrittsalter der therapierten Gruppe unterschied sich nicht signifikant von dem der nicht-therapierten Gruppe ($p = 0,499$, Abb. 13).

Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Eintrittsalters zeigte sich jedoch für das Therapieergebnis, hier waren die Responder signifikant jünger als die Therapieversager bzw. Relapser ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,003$, Abb. 14). Weiterhin fand sich ein signifikanter Unterschied des Eintrittsalters für die an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten verglichen zum nicht verstorbenen Kollektiv ($p < 0,05$, Abb. 15).

Die Beobachtungsdauer von therapierten und nichttherapierten sowie von an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten wurde verglichen. Hier unterschied sich die Beobachtungsdauer von therapierten Patienten mit 66 Monaten signifikant von der Beobachtungsdauer sowohl von nicht-therapierten Patienten mit 62 Monaten ($p = 0,001$) als auch von an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten mit 59 Monaten ($p = 0,014$, Abb. 16).

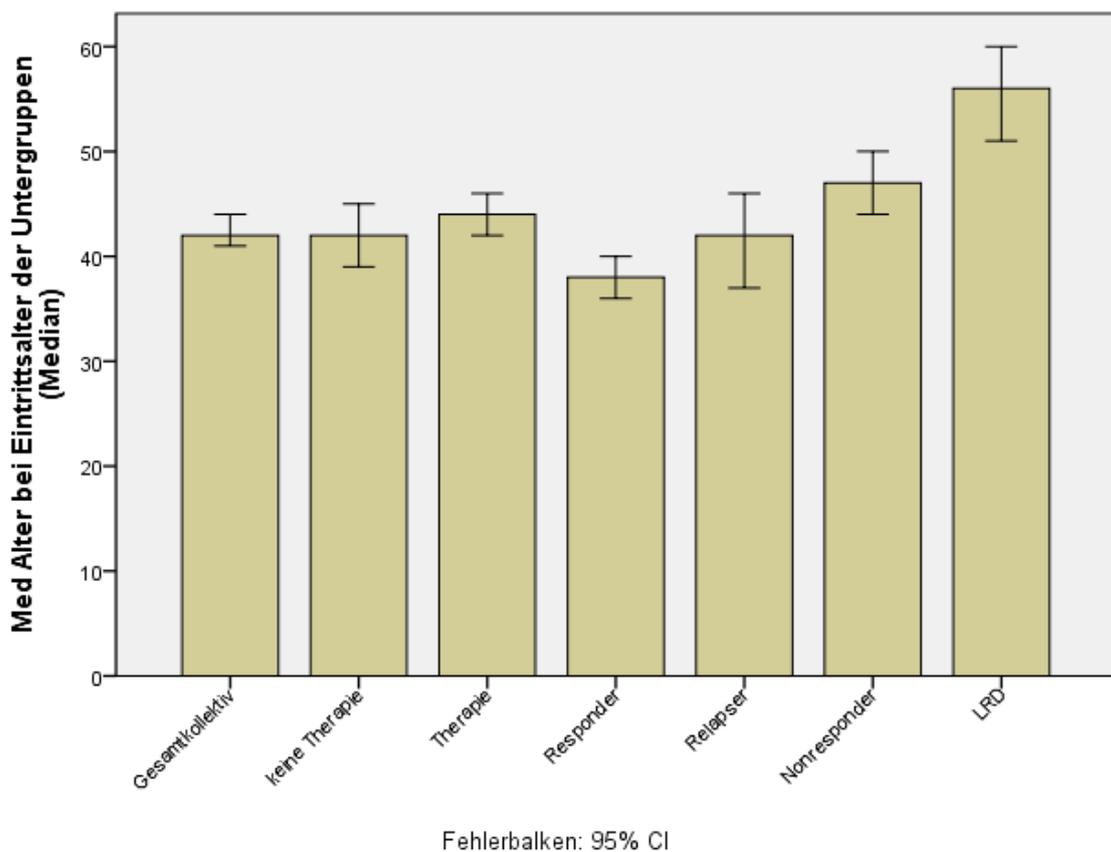
Der Vergleich der Geschlechtsverteilung zeigte, dass weniger Frauen an einer leberbedingten Ursache verstarben, als Männer ($p = 0,024$). In der Therapiegruppe fanden sich ebenfalls signifikant weniger Frauen als Männer ($p = 0,012$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Therapieergebnis ließ sich nicht nachweisen ($p = 0,618$, Abb. 17 und 18).

Eine Leberbiopsie mit Bestimmung der histologischen Aktivität bzw. des histologischen Stagings lag bei 47% des Gesamtkollektivs vor. In der Therapiegruppe wurde diese bei 67%, in der nicht-therapierten Gruppe in 27% vorgenommen (Abb. 19). Genotyp 1 lag in den verschiedenen Gruppen zu $> 70\%$ vor (Abb. 20).

Das Auftreten von Komplikationen korrelierte signifikant mit dem Therapieergebnis ($p = 0,039$), eine Korrelation der Komplikationshäufigkeit abhängig von der Therapie lag nicht vor ($p = 0,667$, Abb. 21-22).

Es fand sich ein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der Zeit bis zur Entwicklung einer Komplikation zwischen der Therapiegruppe und der Gruppe ohne Therapie (Abb. 23, $p = 0,05$). Die nicht therapierte Gruppe entwickelte eine Komplikation durchschnittlich 4 Monate früher.

Die Anzahl der leberbedingten Todesfälle korrelierte signifikant mit dem Therapieergebnis ($p = 0,01$). In der Respondergruppe gab es keine leberbedingten Todesfälle. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von leberbedingten Todesfällen und der Durchführung einer Therapie bestand nicht ($p = 0,401$, Abb. 24).



bb. 12 Übersicht der Altersverteilung in den verschiedenen Untergruppen

A

– Ergebnisse –

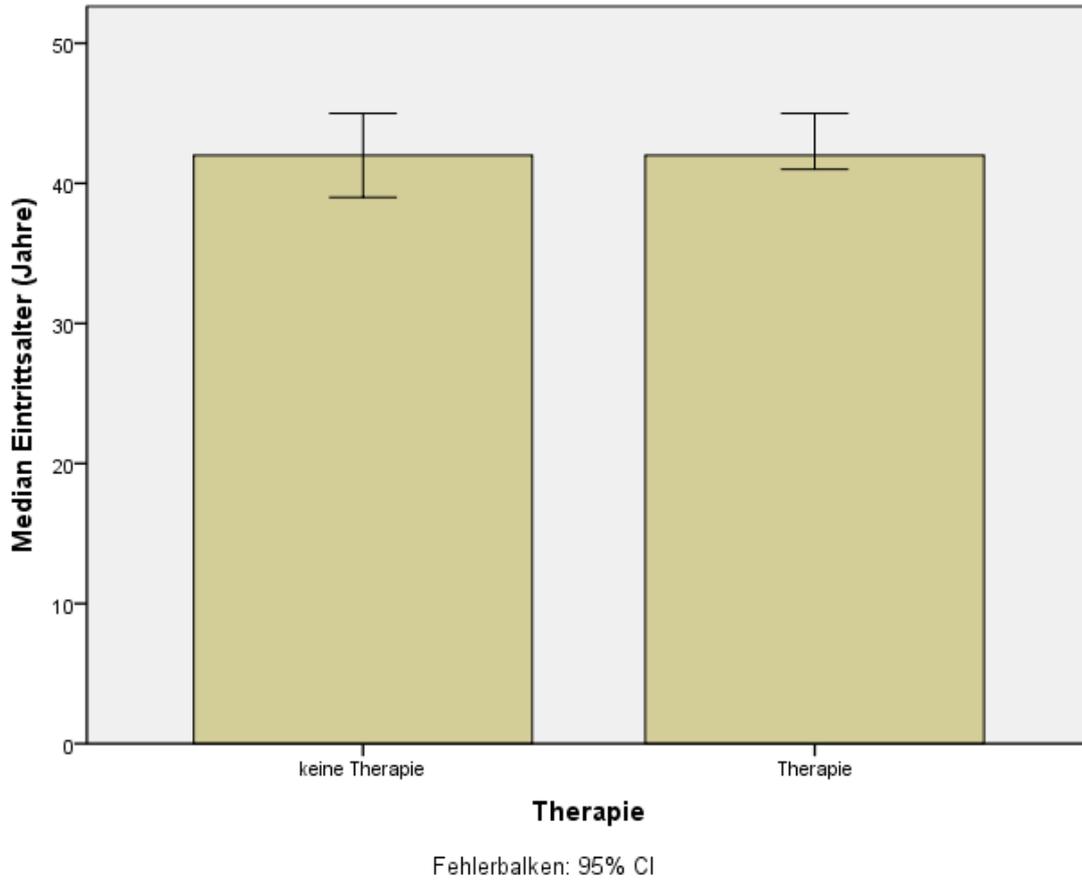


Abb. 13 Bezüglich des Eintrittsalters zeigte sich zwischen therapierter und nichttherapierter Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p = 0,398$)

– Ergebnisse –

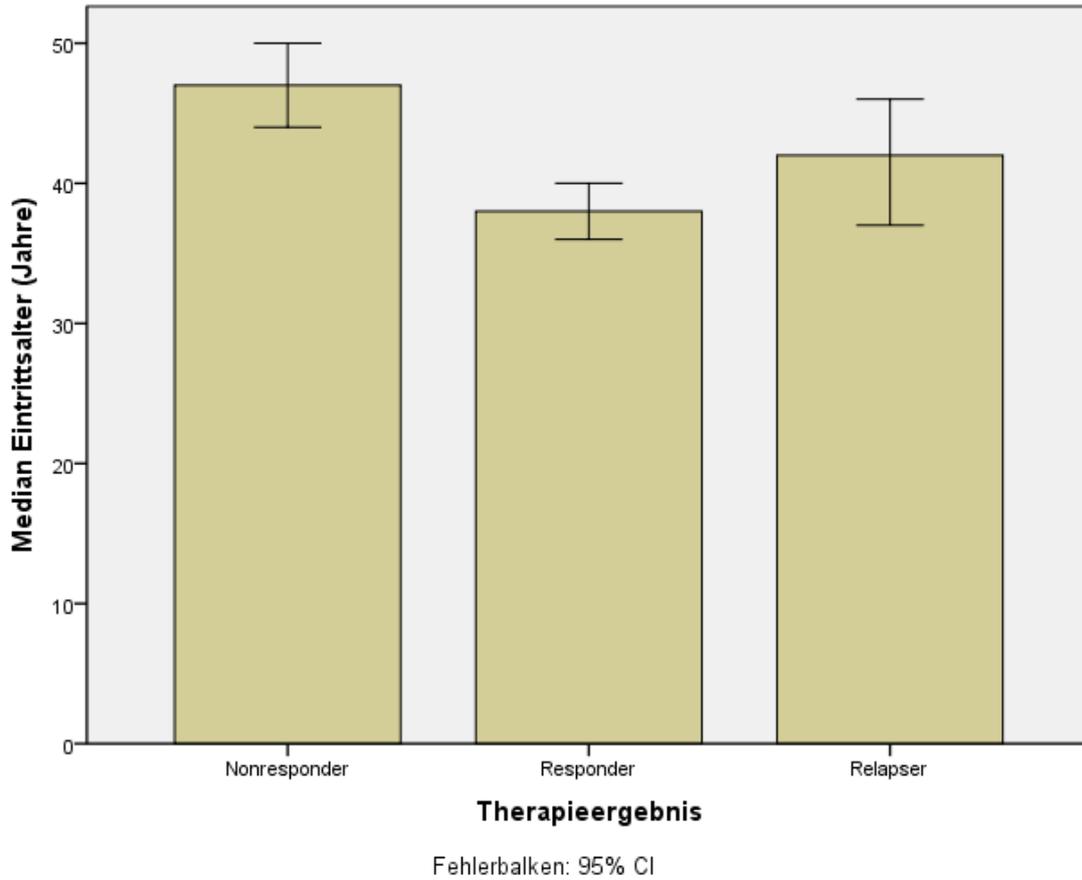


Abb. 14 Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Eintrittsalters bezogen auf das Therapieergebnis ($p > 0,001$ Responder verglichen mit Nonrespondern, $p = 0,003$ Responder verglichen mit Relapsen)

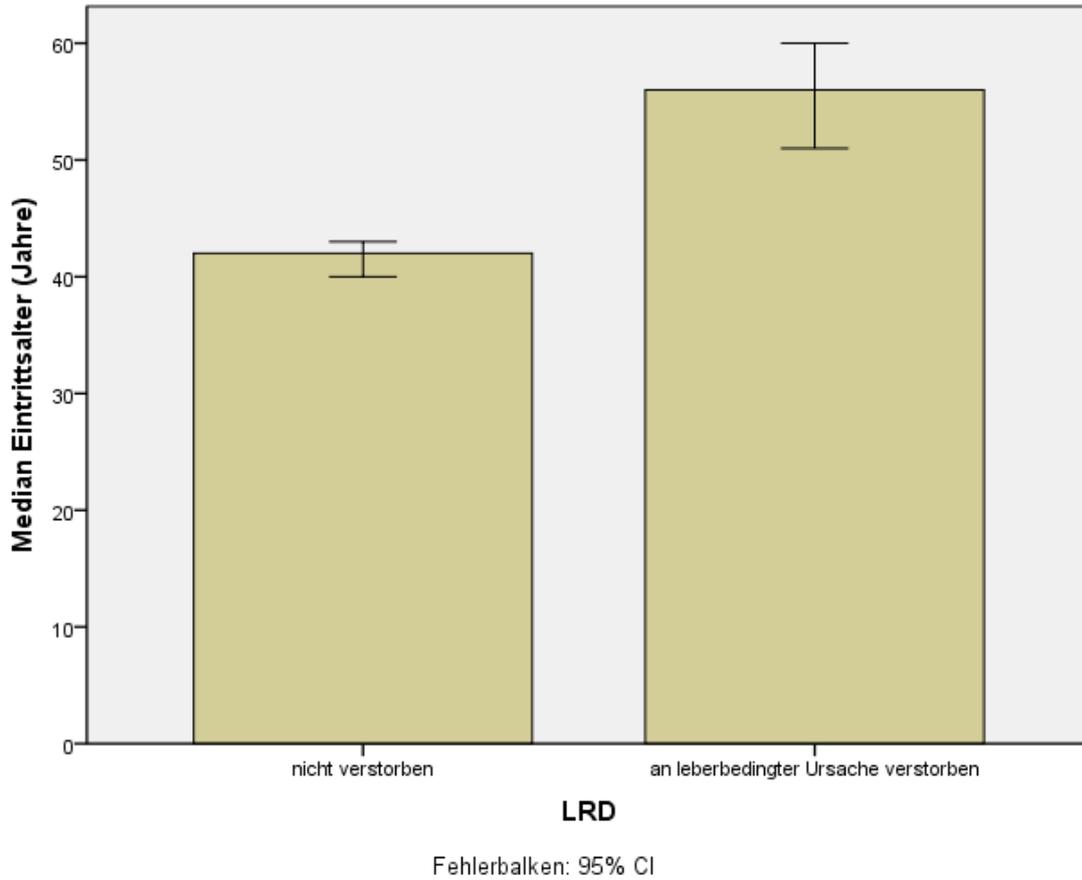


Abb. 15 Das Studieneintrittsalter der an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten war im Median signifikant höher als bei den nicht-verstorbenen Patienten (56 Jahre vs.42 Jahre, $p > 0,05$).

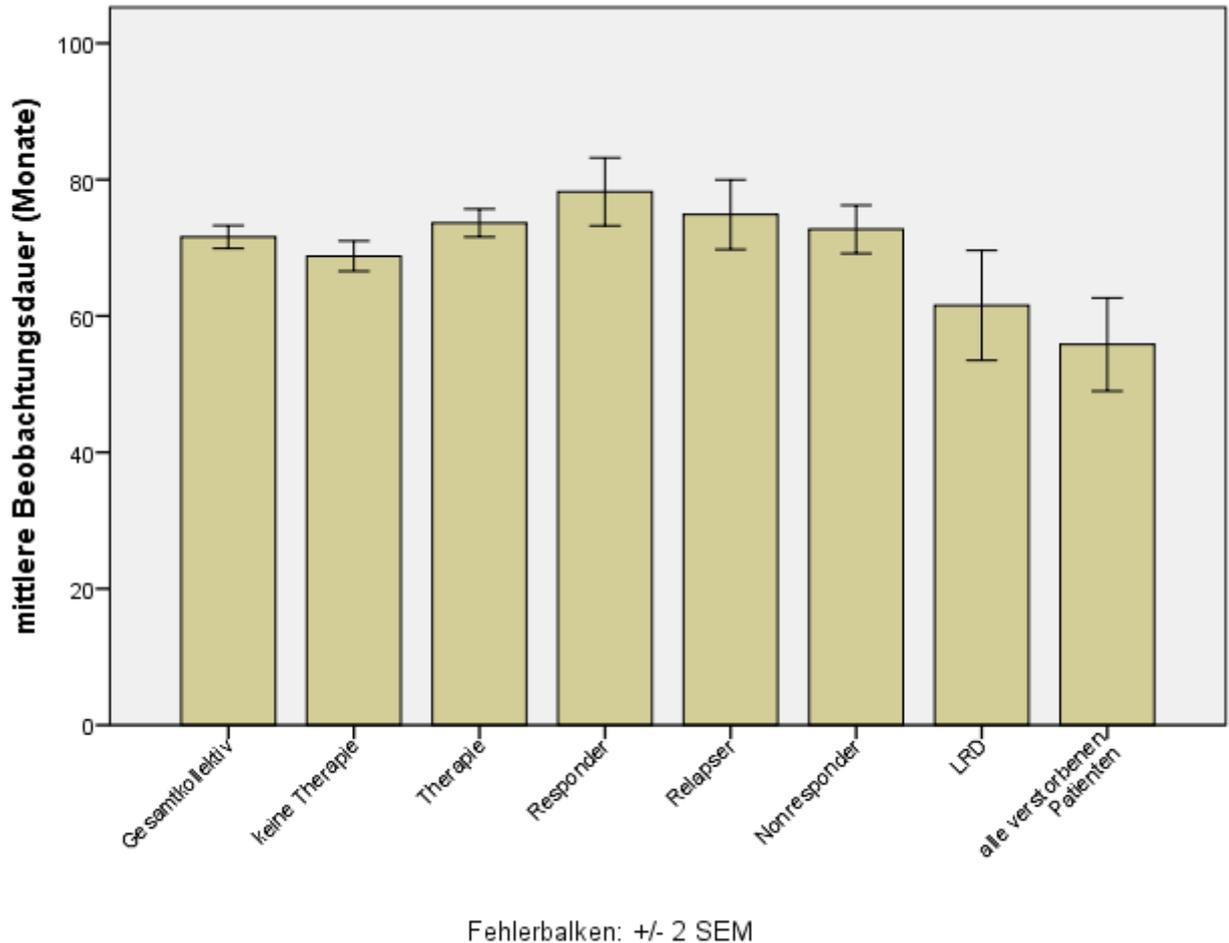


Abb. 16 Die Beobachtungsdauer von therapierten und nichttherapierten sowie von an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten wurde verglichen. Hier unterschied sich die Beobachtungsdauer von therapierten Patienten mit 66 Monaten signifikant von der Beobachtungsdauer sowohl von nicht-therapierten Patienten mit 62 Monaten ($p = 0,001$) als auch von an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten mit 59 Monaten ($p = 0,014$).

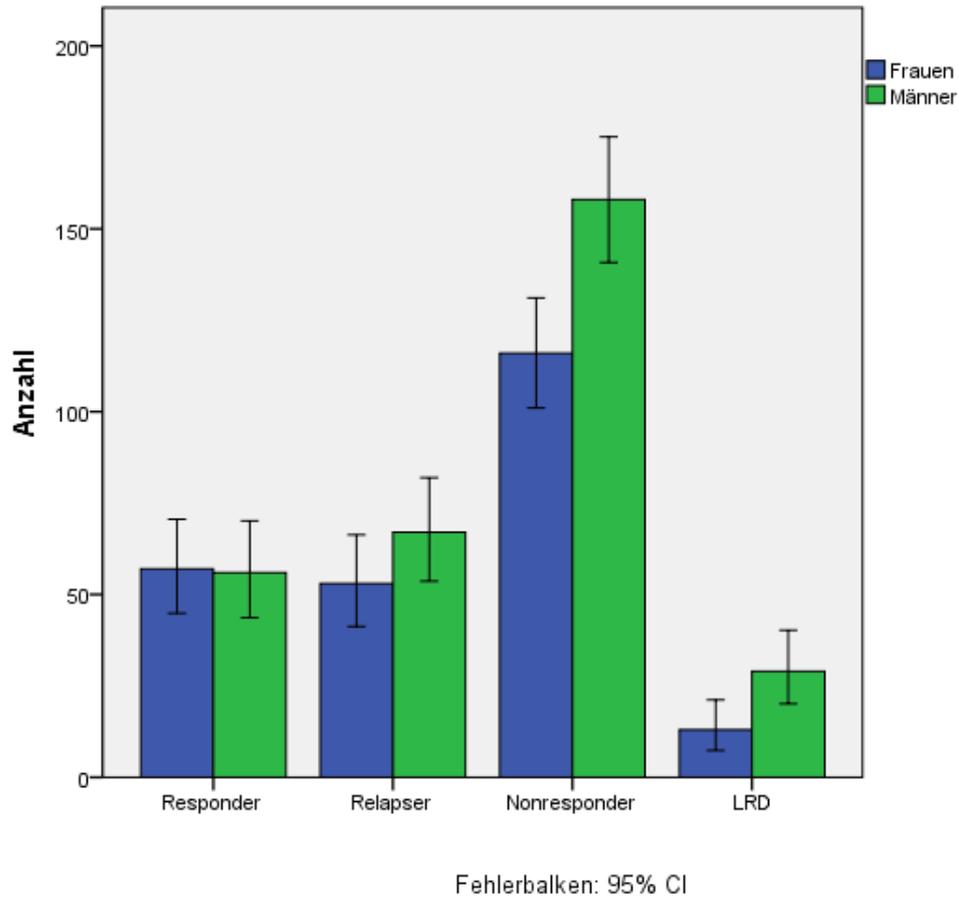


Abb. 17 Der Vergleich der Geschlechtsverteilung zeigte, dass signifikant weniger Frauen an einer leberbedingten Ursache verstarben, als Männer ($p = 0,024$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Therapieergebnis ließ sich nicht nachweisen ($p = 0,618$)

– Ergebnisse –

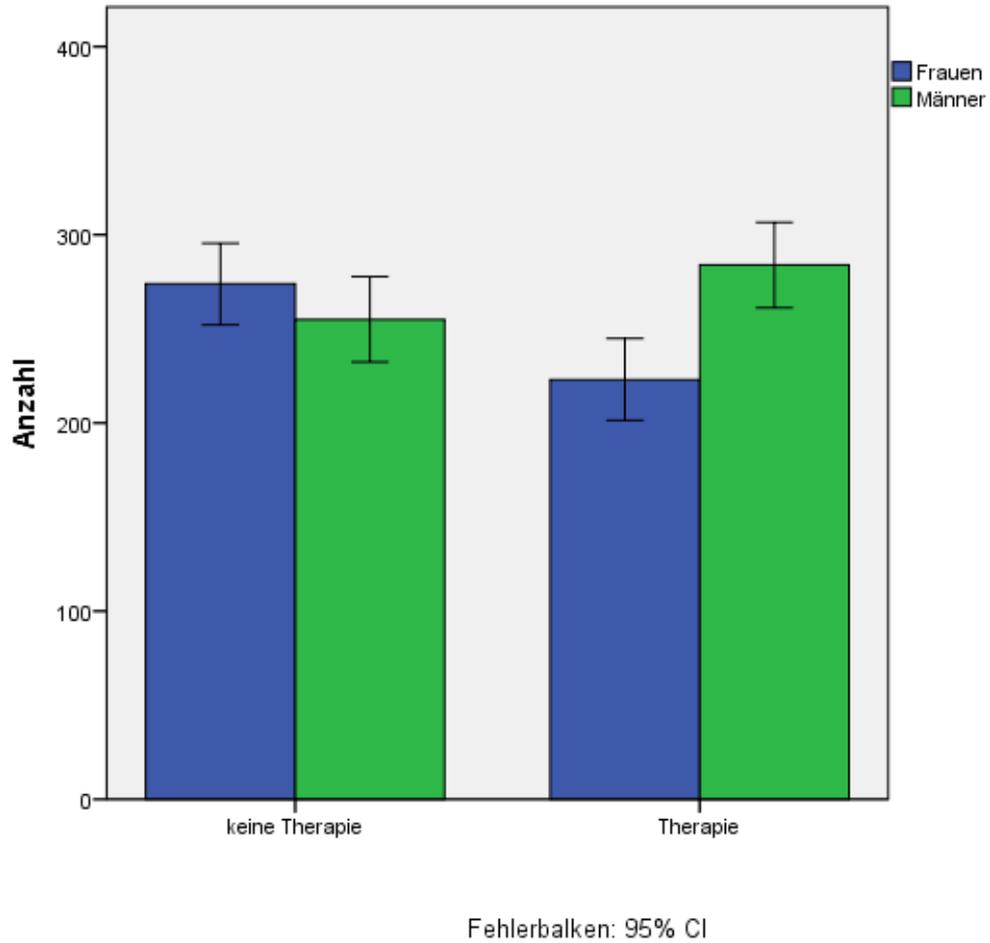


Abb. 18 In der Therapiegruppe fanden sich ebenfalls signifikant weniger Frauen als Männer ($p = 0,012$).

Häufigkeit der Histologie in den verschiedenen Gruppen

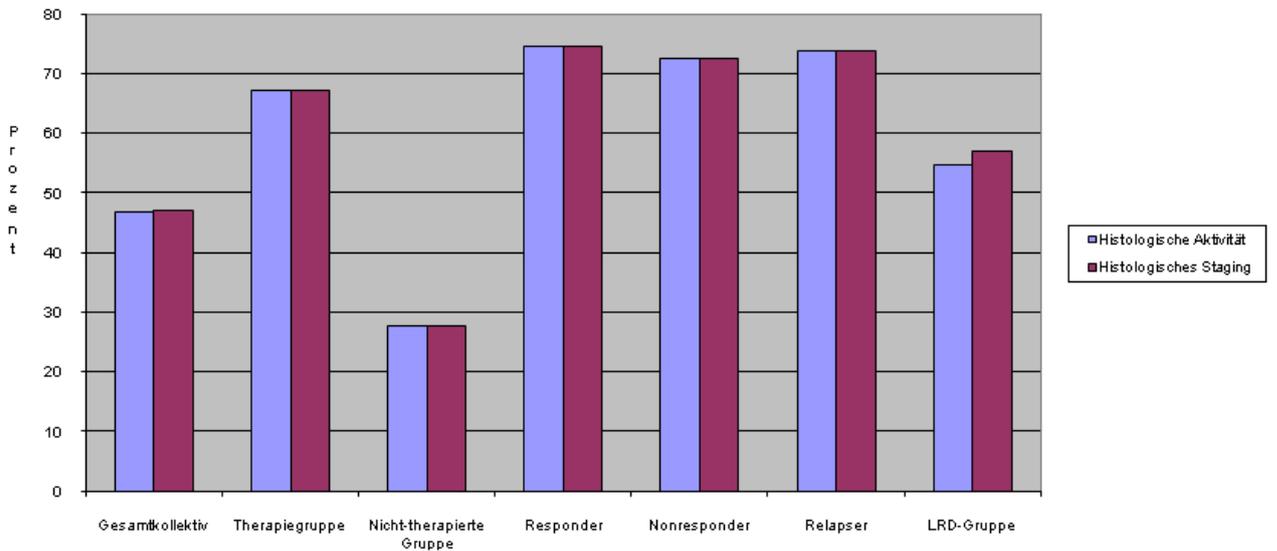


Abb. 19 Eine Leberbiopsie mit Bestimmung der histologischen Aktivität bzw. des histologischen Stagings lag bei 47% des Gesamtkollektivs vor. In der Therapiegruppe wurde diese bei 67%, in der nicht-therapierten Gruppe bei 27% der Patienten vorgenommen.

Genotypverteilung

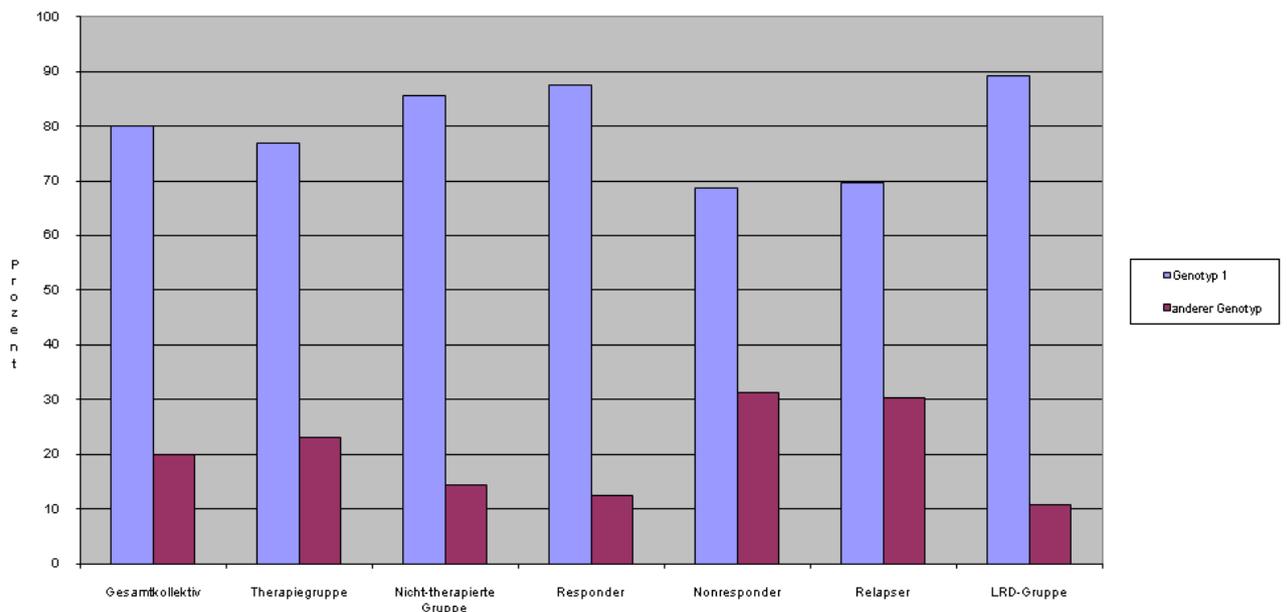


Abb. 20 Genotyp 1 lag in der Regel in jeweils > 70% der Fälle vor.

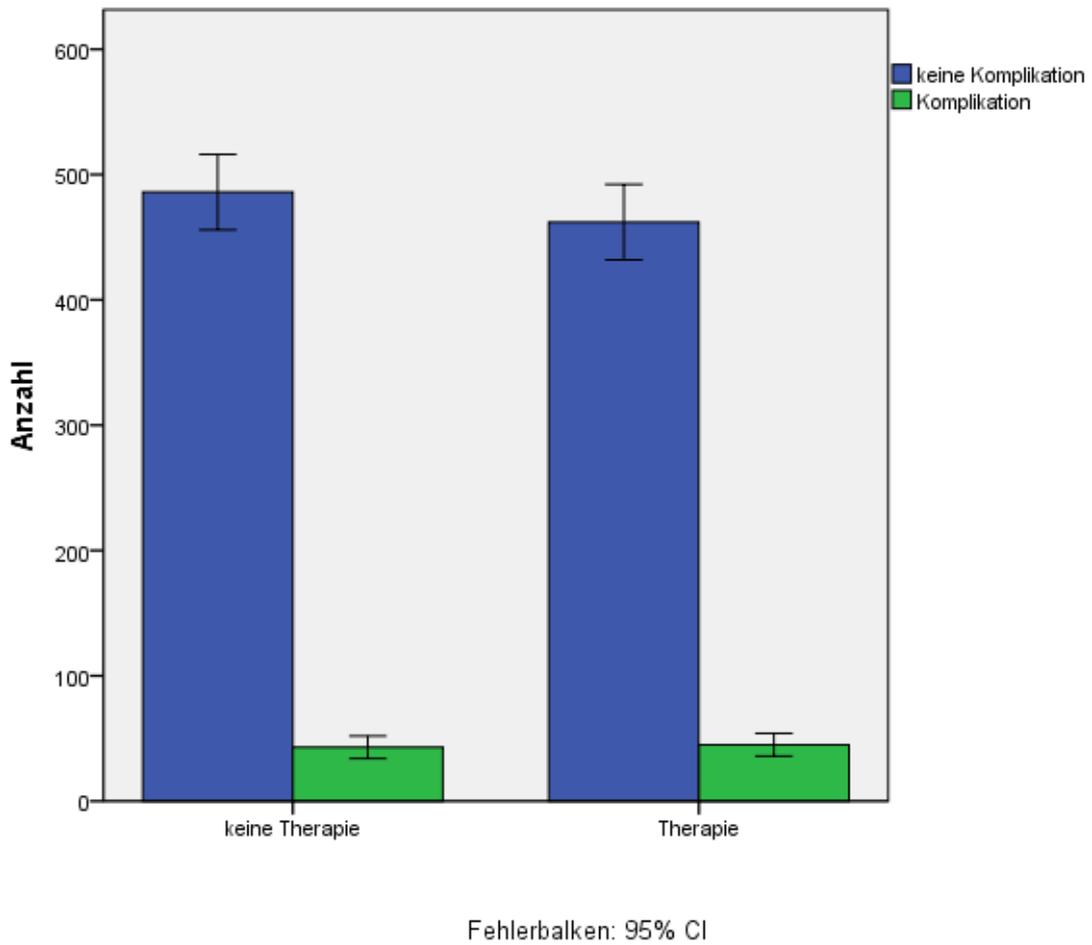


Abb. 21 Eine Korrelation der Komplikationshäufigkeit abhängig von der Therapie lag nicht vor ($p = 0,667$)

– Ergebnisse –

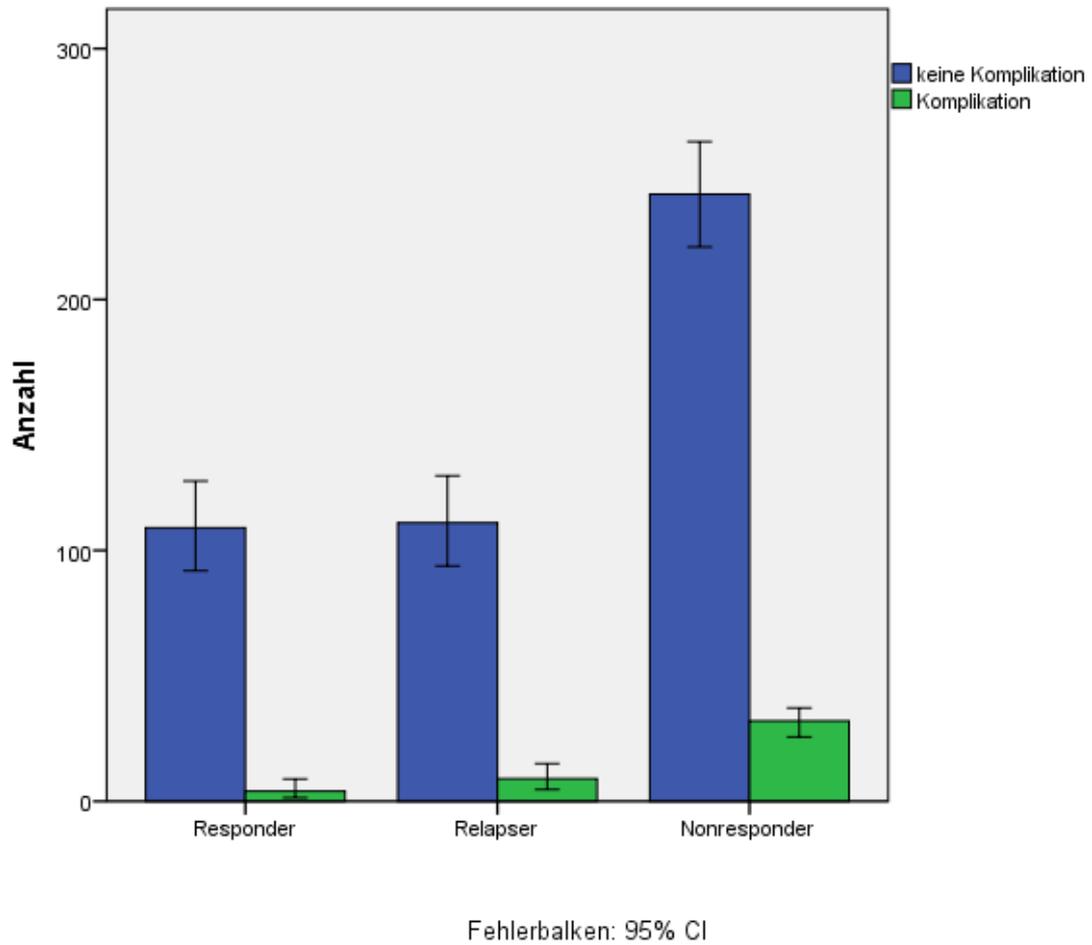
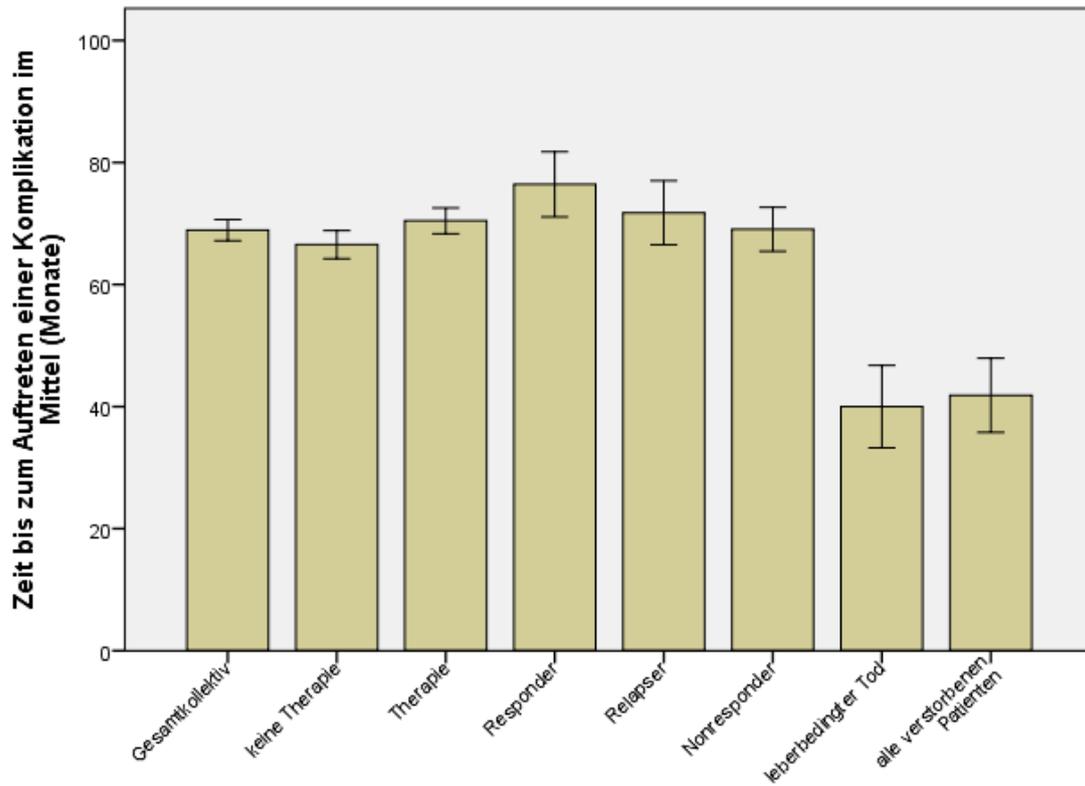


Abb. 22 Das Auftreten von Komplikationen korrelierte signifikant mit dem Therapieergebnis ($p = 0,039$),



Fehlerbalken: +/- 2 SEM

Abb. 23 Es fand sich ein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der Zeit bis zur Entwicklung einer Komplikation zwischen der Therapiegruppe und der Gruppe ohne Therapie (Abb. 27, $p = 0,05$). Die nicht therapierte Gruppe entwickelte eine Komplikation durchschnittlich 4 Monate früher.

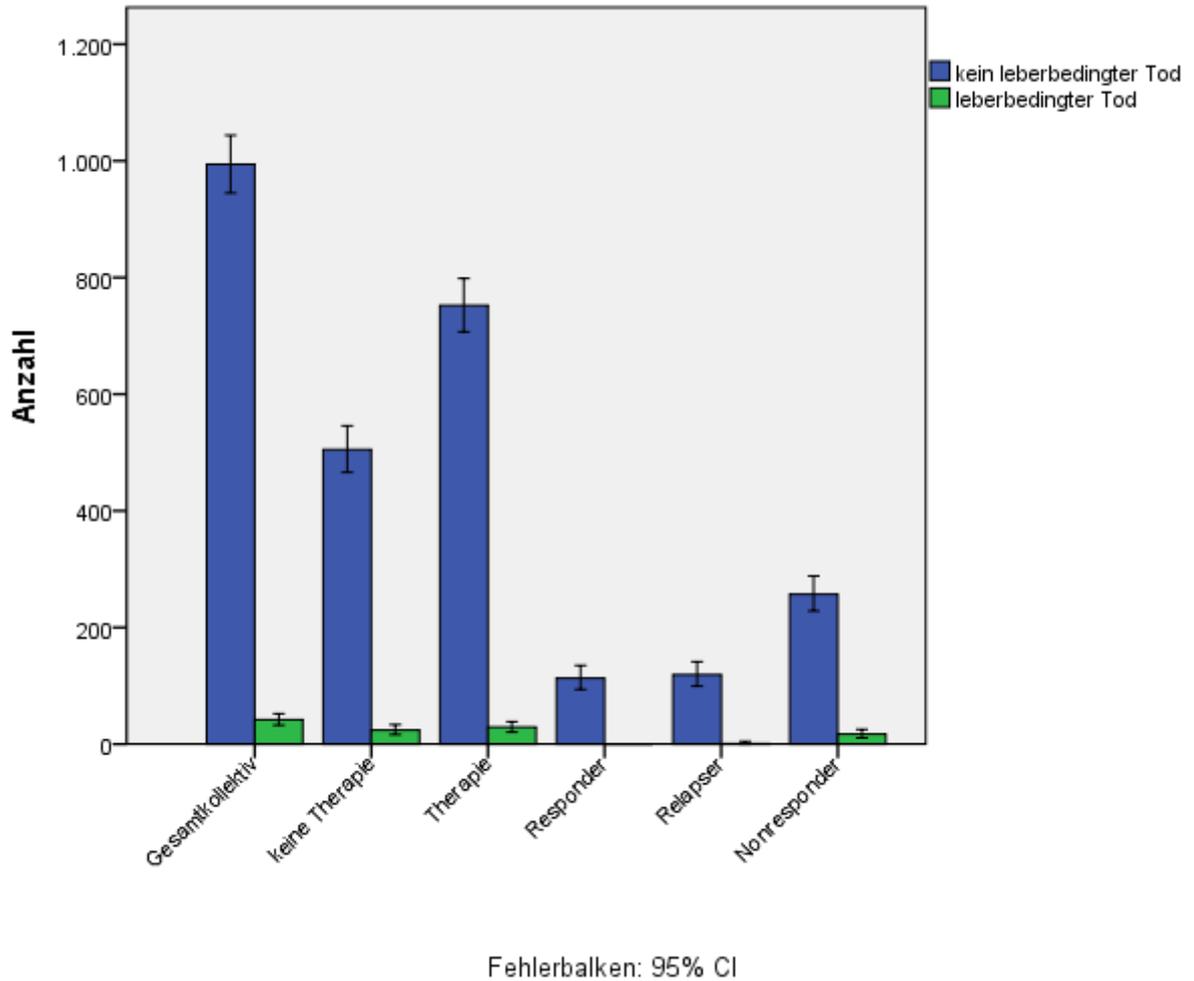


Abb. 24 Die Anzahl der leberbedingten Todesfälle korrelierte signifikant mit dem Therapieergebnis ($p = 0,01$). In der Respondergruppe gab es keine leberbedingten Todesfälle. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von leberbedingten Todesfällen und der Durchführung einer Therapie bestand nicht ($p = 0,401$).

4.1.9 Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs mit der Normalbevölkerung

Es wurde eine Überlebensanalyse der Patienten mit Hepatitis C im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung durchgeführt, zugrundegelegt wurde eine alters- und geschlechtsgleiche Kohorte der Allgemeinbevölkerung aus Nordrhein-Westfalen von 1995. Diese Kohorte wurde verwandt, da die Patienten im Median 1996 in die Beobachtung eintraten. Hierbei zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv und der Allgemeinbevölkerung (s. Abb. 25).

Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit

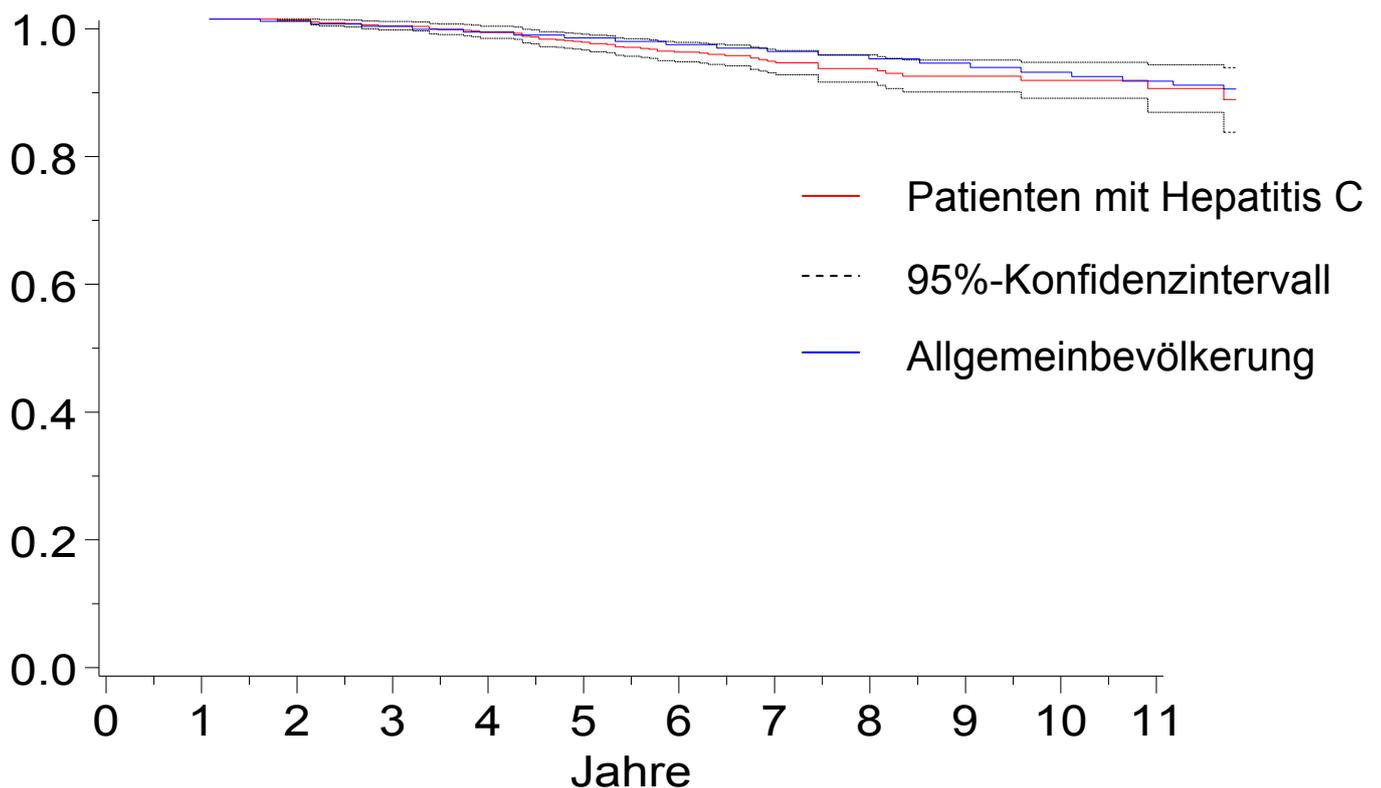


Abb. 25 Der Vergleich von standardisierten Mortalitätsraten des Patientenkollektivs im Vergleich zur alters- und geschlechtsverteilungsgleichen Bevölkerung aus NRW zeigt, dass die Patienten mit Hepatitis C eine nur geringfügig erhöhte Mortalität mit einer SMR von 1.19, also einer Übersterblichkeit von nur 19%. Der Wert ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,922$).

4.2 univariate Korrelationsanalyse

Hier wurde die Korrelation zwischen dem Therapieergebnis und der Therapiedauer, dem Geschlecht, dem Genotyp, der histologischen Aktivität, dem histologischen Staging und den Laborparametern Bilirubin, Albumin, Ferritin, Quickwert und Thrombozytenzahl sowie die Korrelation zwischen der Therapie bzw. dem Therapieergebnis und der Entwicklung von Komplikationen sowie dem Auftreten von Todesfällen bzw. leberbedingten Todesfällen überprüft.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapieergebnis und der Therapiedauer, dem Genotyp und dem histologischen Staging.

Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Geschlecht, der histologischen Aktivität sowie den Laborparametern fand sich hier nicht, auch nicht bei isolierter Betrachtung der Korrelation zwischen der Therapie und dem Auftreten von Komplikationen bzw. von Todesfällen. Unter Berücksichtigung des Therapieergebnisses war jedoch ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Todesfällen nachweisbar, es zeigte sich auch eine Tendenz zur Reduktion der leberbedingten Todesfälle abhängig vom Therapieergebnis, wenn auch nicht im signifikanten Bereich (Abb. 26-30).

Therapieergebnis und Genotyp

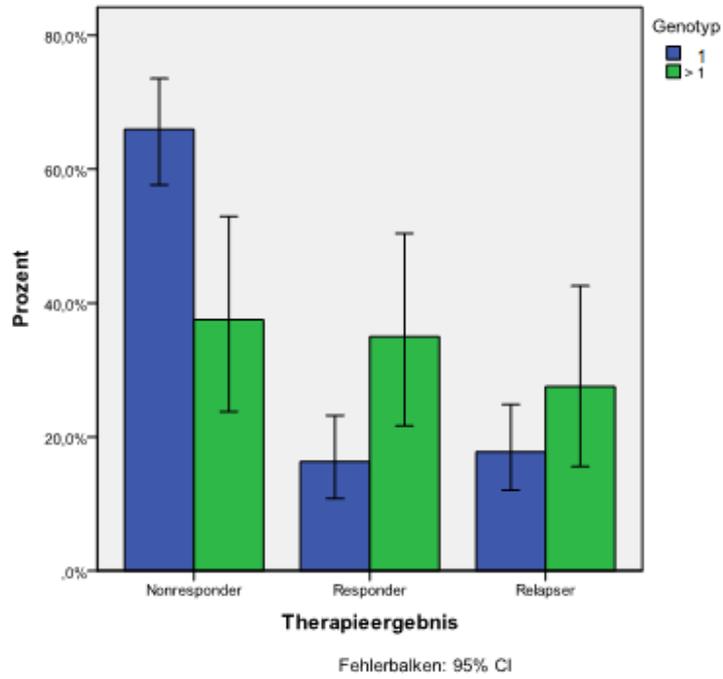


Abb. 26 Es zeigte sich, dass Patienten mit Genotyp > 1 signifikant besser auf eine Therapie ansprachen ($p = 0,04$).

Therapieergebnis und Therapiedauer

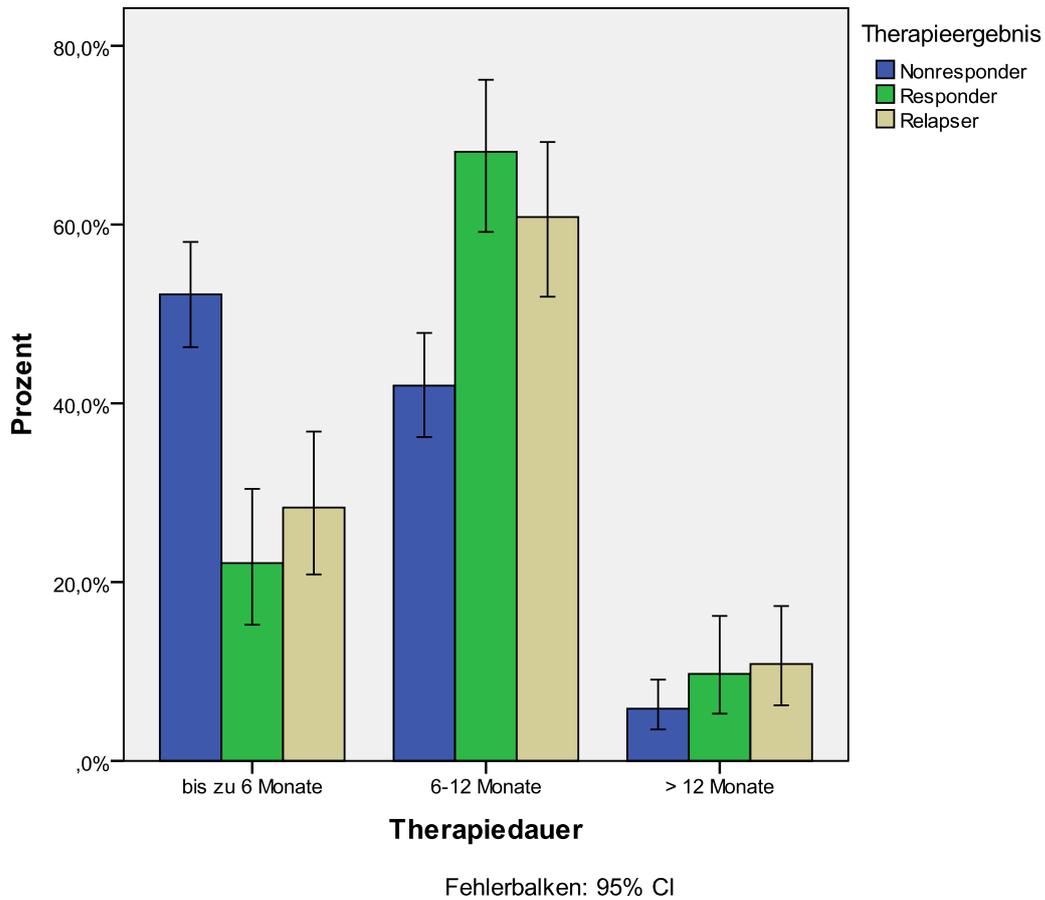


Abb. 27 Der Einfluss der Therapiedauer war signifikant, d.h. bei einer Therapiedauer von 12 Monaten zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Respondern bzw. Relapsen und deutlich weniger Nonresponder als bei einer Therapiedauer von bis zu 6 Monaten. Bei einer Therapiedauer von > 12 Monaten änderte sich dieser Effekt nicht mehr ($p = 0,001$).

Therapieergebnis und histologisches Staging

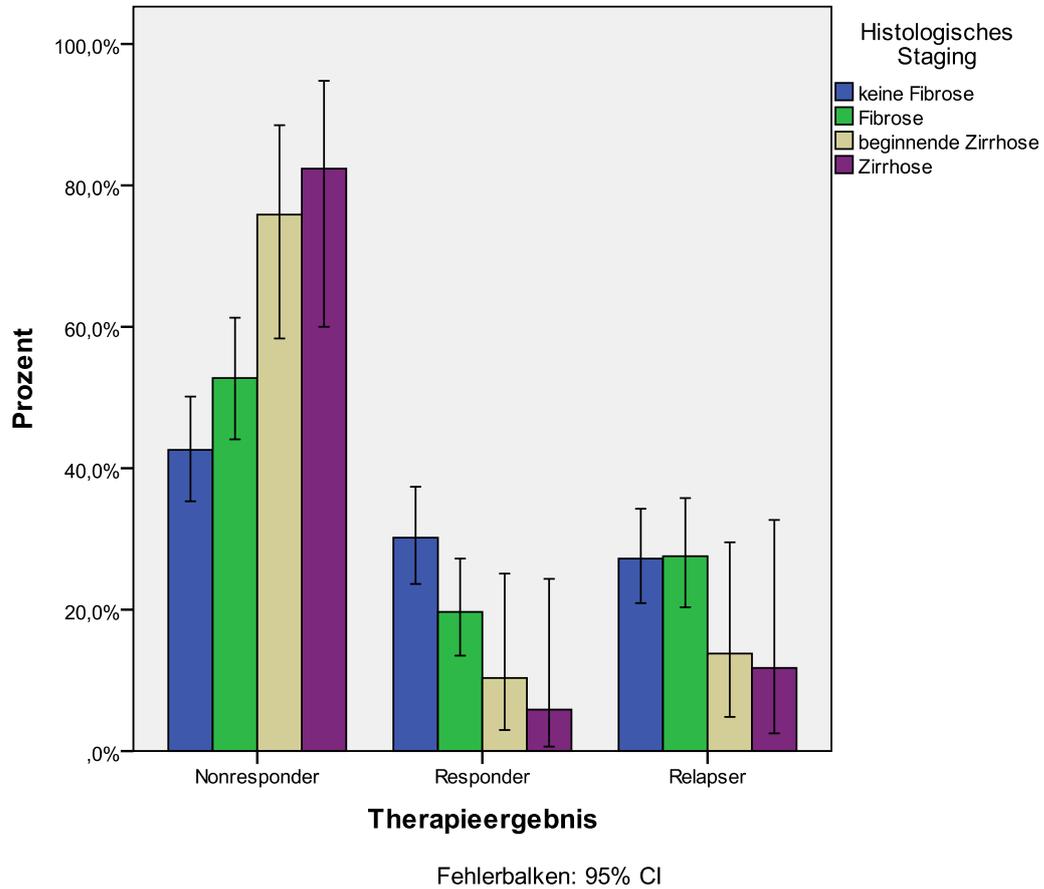


Abb. 28 Je höhergradig das histologische Staging in der Leberbiopsie, desto schlechter war das Ansprechen auf eine Therapie. Dieser Einfluss war signifikant ($p = 0,04$).

Therapieergebnis und Entwicklung einer Komplikation

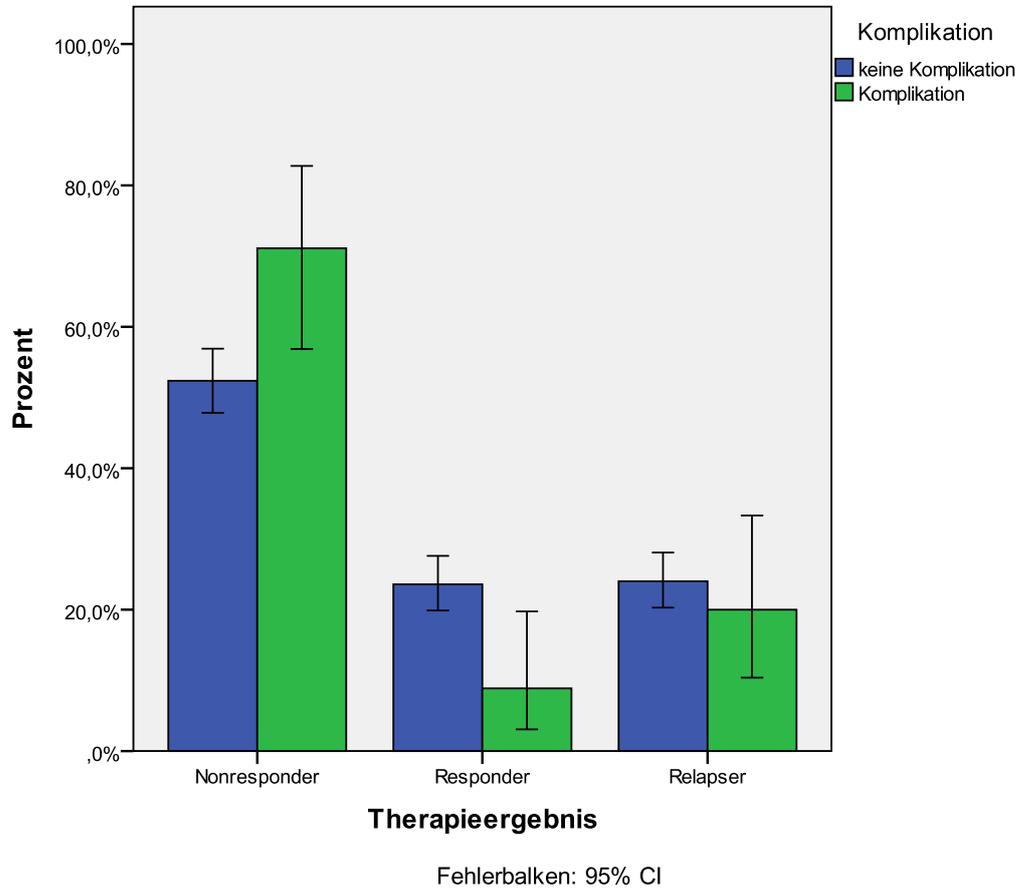


Abb. 29 Das Therapieergebnis zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen. Je besser das Ansprechen auf eine Therapie, desto weniger Komplikationen zeigten sich ($p = 0,031$).

Therapieergebnis und Auftreten von Todesfällen

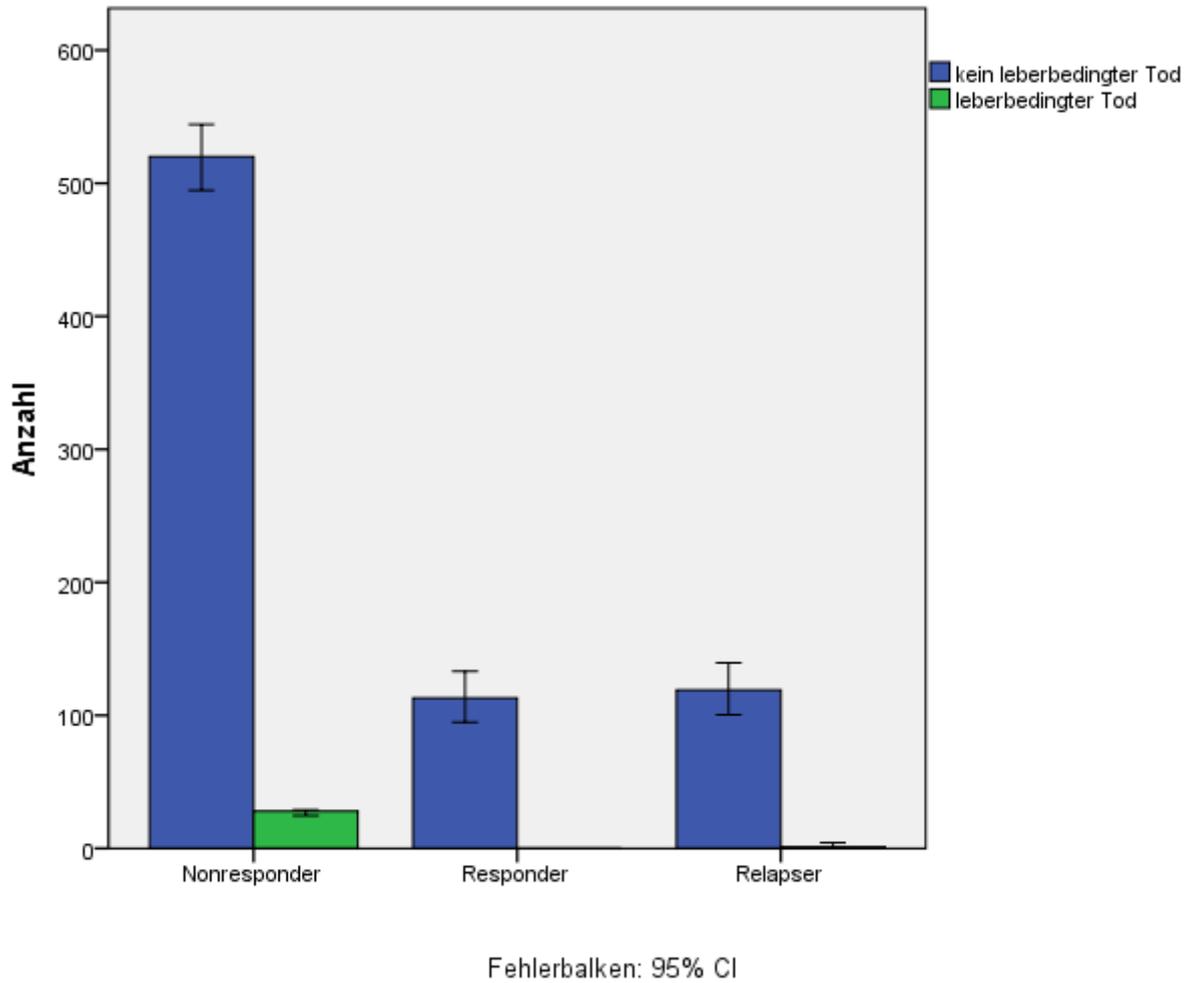


Abb. 30 Je besser das Therapieansprechen, desto weniger leberbedingte Todesfälle traten auf. Dieser Einfluss war signifikant ($p = 0,001$).

4.3 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen

4.3.1 Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs:

Zu Beginn wurde das Gesamtkollektiv zunächst bezüglich der Entwicklung von Komplikationen und des Auftretens von Todesfällen bzw. von leberbedingten Todesfällen untersucht. Als Komplikationen wurden Aszites, Ösophagusvarizen und –blutung, hepatische Enzephalopathie, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation und Tod gewertet. Hier fand sich zunächst kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapiegruppe und dem nichttherapierten Kollektiv hinsichtlich der Entwicklung von Komplikationen ($p = 0,3$, Abb. 31). Wie jedoch schon in dieser Analyse sichtbar, ist der Beobachtungszeitraum von Bedeutung: Bei einem Vergleich der bis zu 100 Monate beobachteten Patienten ($n = 893$, insgesamt 76 Komplikationen) zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Therapie auf die Entwicklung von Komplikationen ($p = 0,032$, Abb. 32). Anders verhielt es sich bezüglich der leberbedingten Todesfälle. Hier war der Einfluss der Therapie über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant ($p = 0,001$, Abb. 33).

Komplikationsentwicklung:

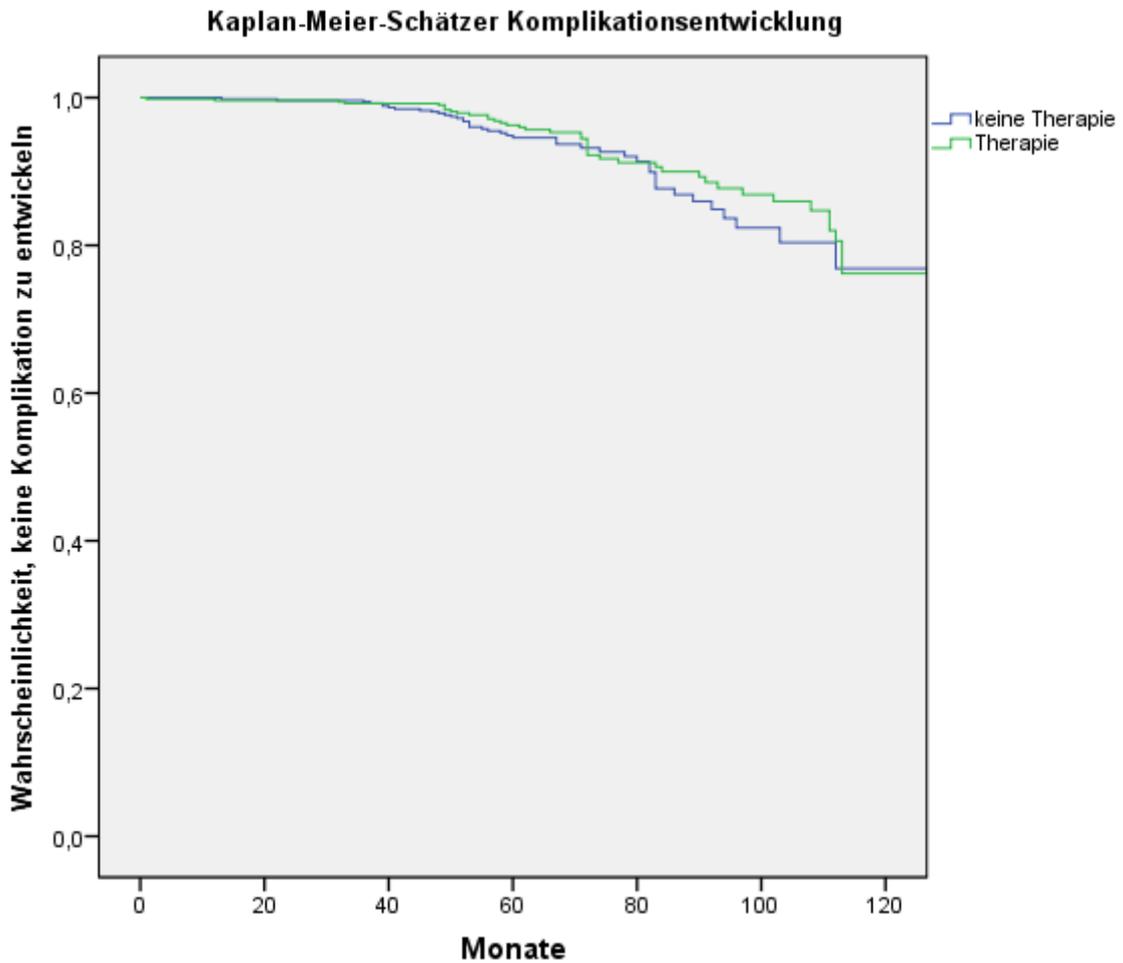


Abb. 31 Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapiegruppe und dem nichttherapierten Kollektiv hinsichtlich der Entwicklung von Komplikationen bei der Auswertung über einen Zeitraum > 120 Monate ($p = 0,3$, LogRank-Test)

Komplikationsentwicklung bei einem Beobachtungszeitraum von 100 Monaten

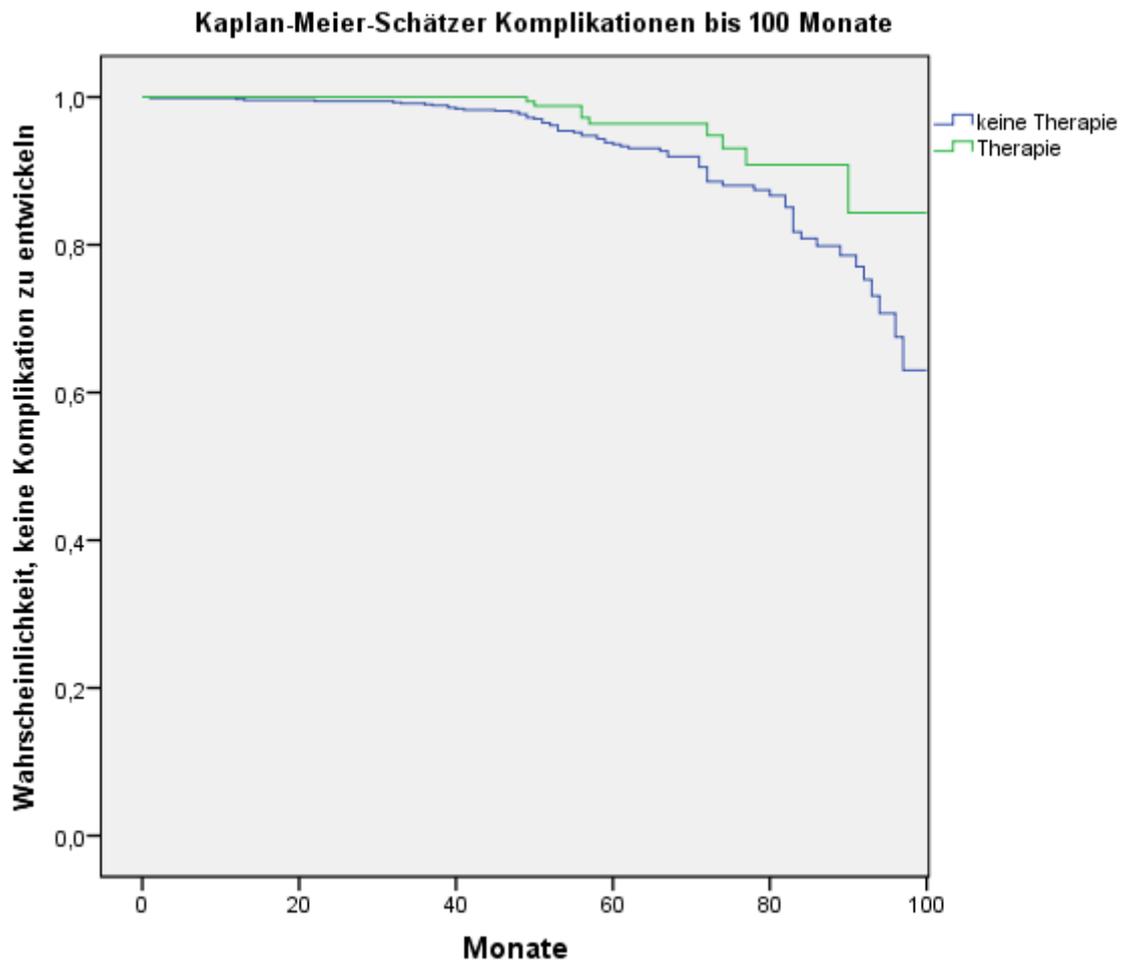


Abb. 32 Wurden 100 Monate als Beobachtungszeitraum ausgewertet, so zeigten sich unter Therapie signifikant weniger Komplikationen ($p = 0,032$, LogRank-Test).

Vergleich der Therapiegruppe und der nicht-therapierten Gruppe bezüglich der Todesfälle

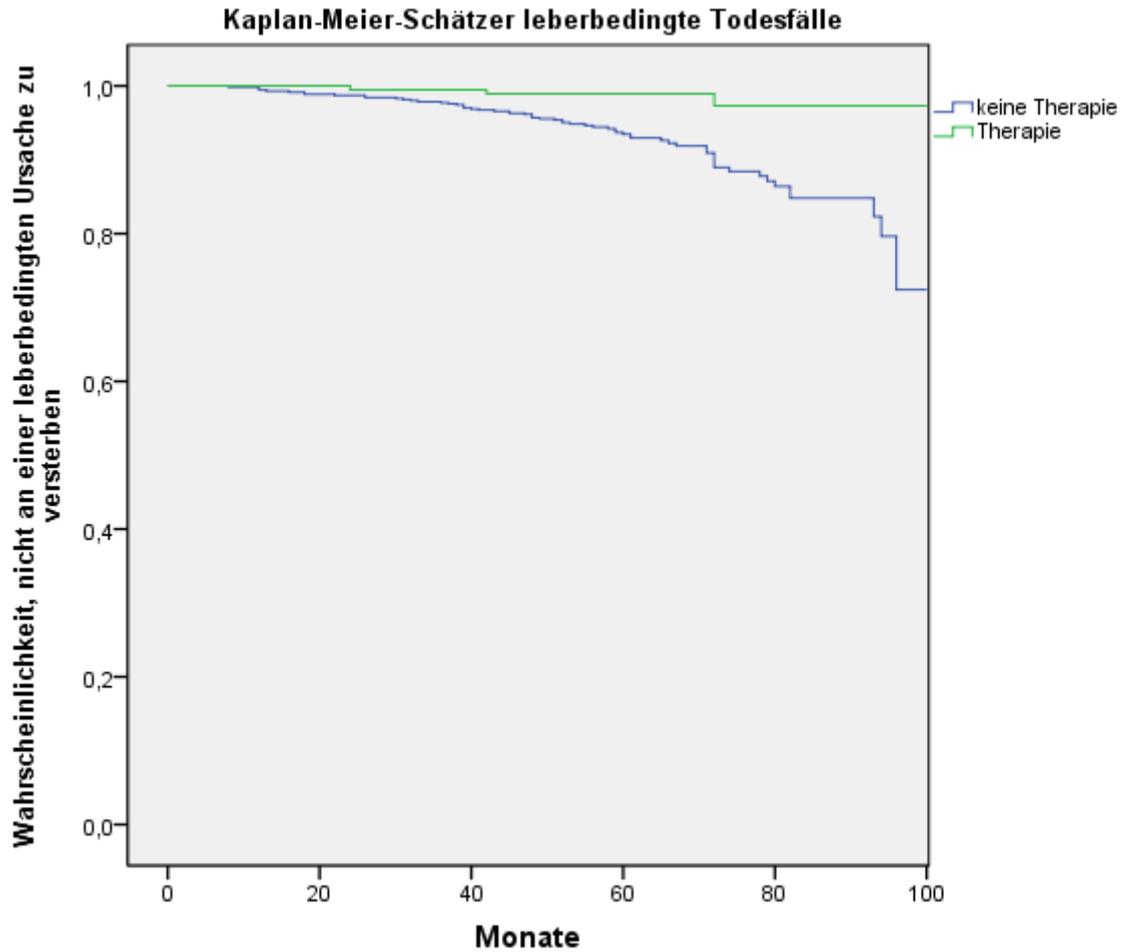


Abb. 33 Bezüglich der Todesfälle war der Einfluss der Therapie über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant ($p = 0,001$, LogRank-Test).

4.3.2 Einfluss des Geschlechts:

Bezüglich des Geschlechts zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Komplikationen. Bei Frauen traten jedoch leberbedingte Todesfälle signifikant seltener auf (Abb. 34, $p = 0,018$). Das Geschlecht hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen bzw. das Auftreten von leberbedingten Todesfällen.

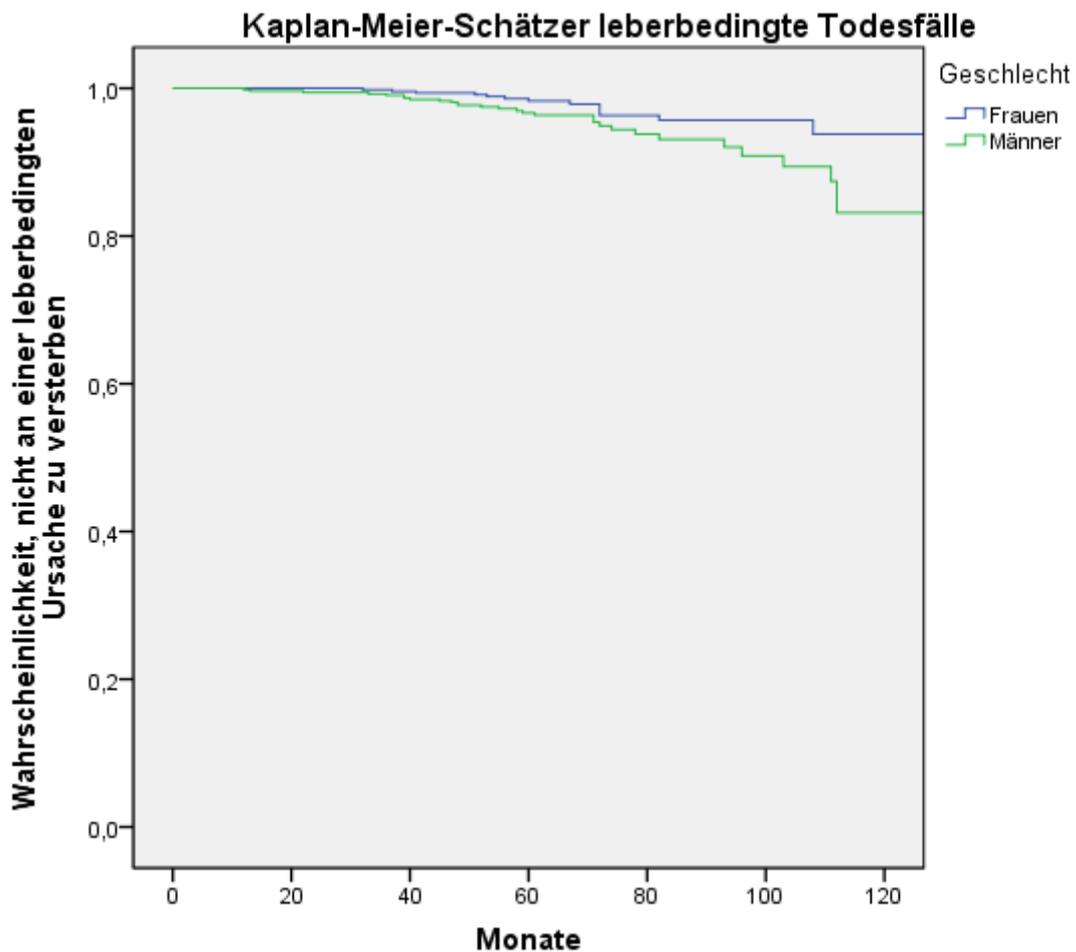


Abb. 34 Korrelation des Geschlechts mit dem Auftreten von leberbedingten Todesfällen ($p = 0,018$, LogRank-Test)

4.3.3 Einfluss des Genotyps:

Da eine Genotypisierung und ein histologisches Ergebnis nur bei einem Teil des Kollektivs vorlag, erfolgte für diese beiden Faktoren zunächst auch eine Kaplan-Meier-Schätzung, da weiterführende multivariate Analysen in einem solchen Fall nur eingeschränkt interpretierbar sind. Eine gleichartige Analyse der an einer leberbedingten Ursache verstorbenen Patienten war nicht sinnvoll bzw. möglich, da in diesem Kollektiv alle Patienten Interferon erhielten, aber kein Patient auf die Therapie ansprach. Von daher war hier nicht der Vergleich von zwei Gruppen oder von Therapieergebnissen möglich.

Der Einfluss des Genotyps auf die Entwicklung von Komplikationen bzw. das Auftreten von Todesfällen unter bzw. ohne Therapie wurde durch eine Kaplan-Meier-Schätzung untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation der Therapie mit der Entwicklung von Komplikationen und dem Überleben abhängig vom Genotyp ($p = 0,049$ und $p = 0,001$): Bei Vorliegen von Genotyp 1 entwickelten sich unter einer Therapie Komplikationen später als ohne Therapie, auch gab es insgesamt weniger Komplikationen. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden die Untergruppierungen des Genotyp 1 sowie die restlichen Genotypen zu jeweils einer Gruppe zusammengefasst (Abb. 35-38).

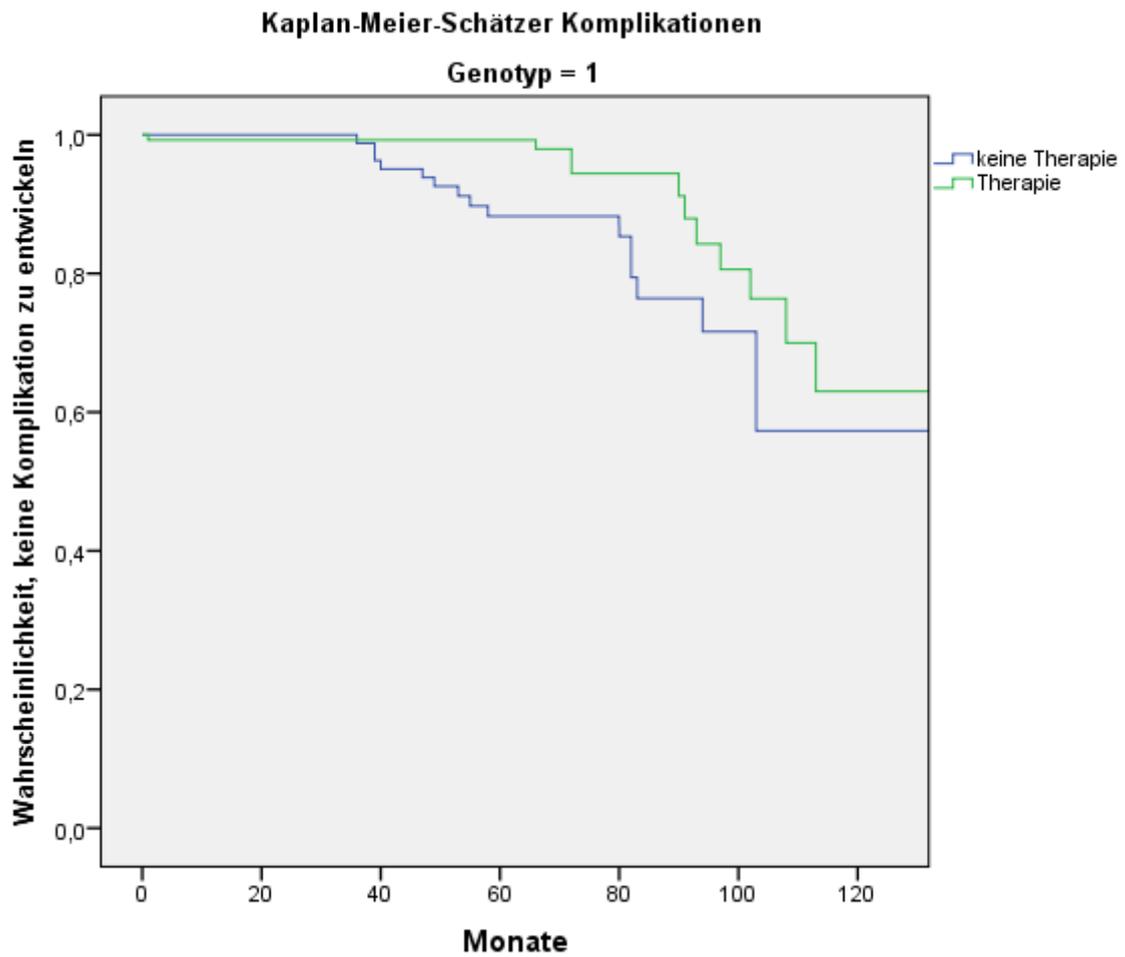


Abb. 35 Bei Vorliegen von Genotyp 1 entwickelten sich nach einer Therapie Komplikationen später als ohne Therapie, auch gab es insgesamt weniger Komplikationen. ($p = 0,024$, LogRank-Test).

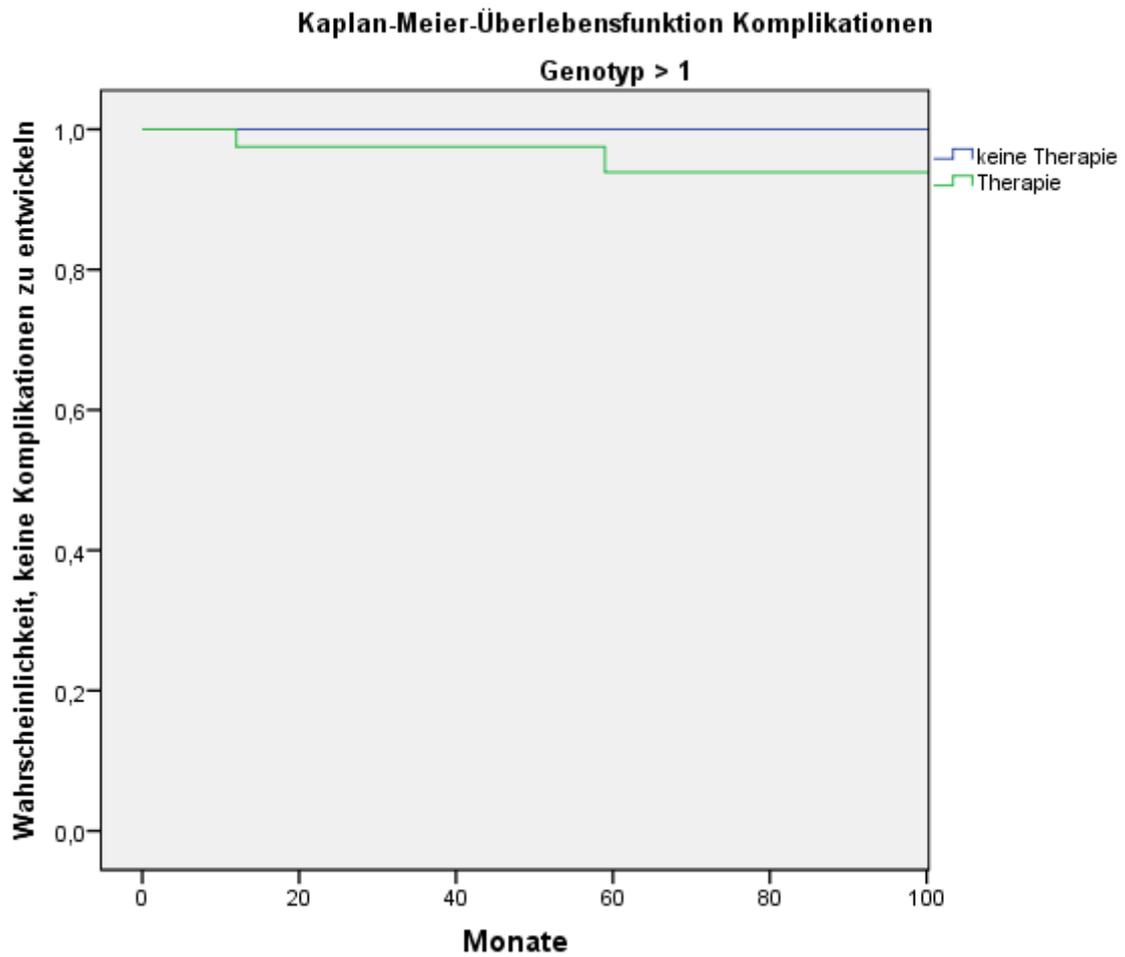


Abb. 36 Wenn der Genotyp > 1 war, zeigte die Therapie keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen ($p = 0,384$, Log Rank-Test)

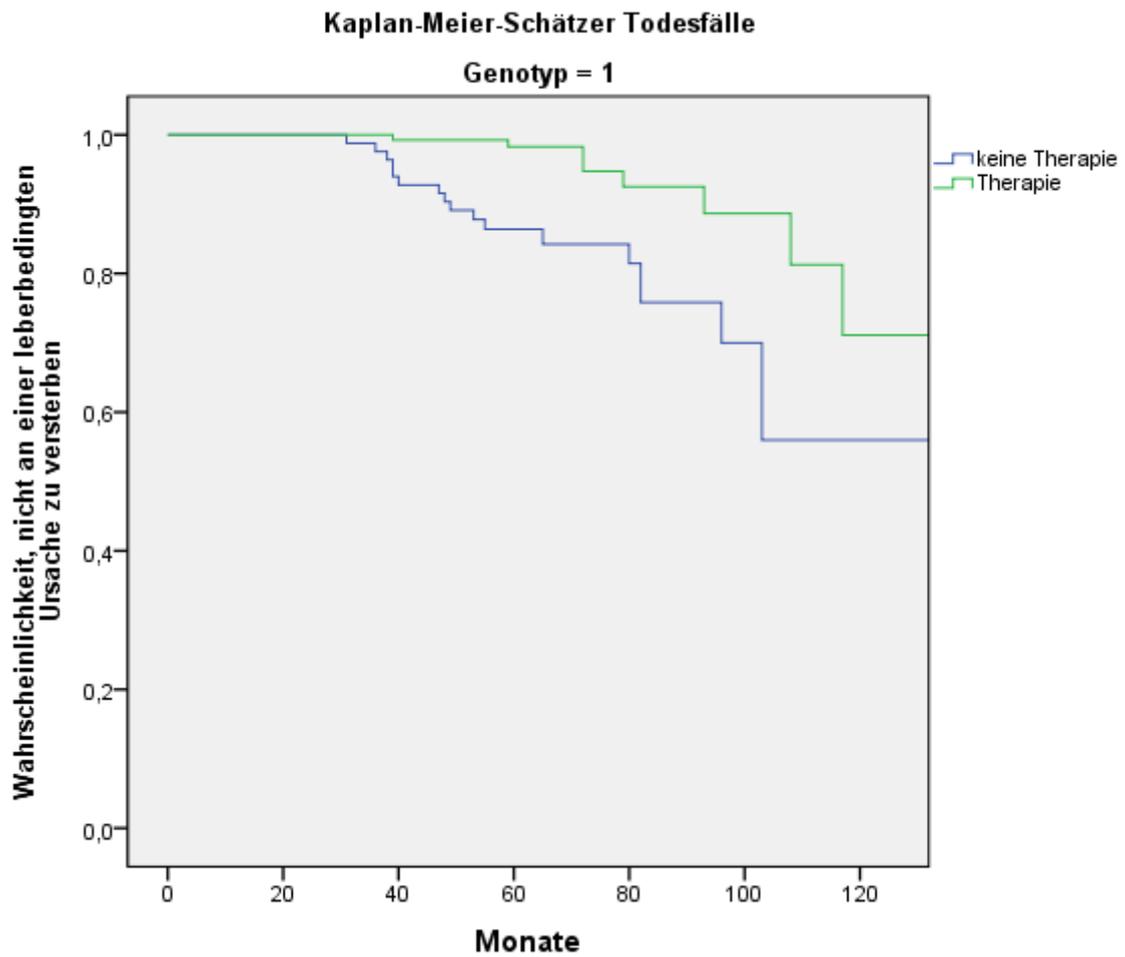


Abb. 37 Bei Vorliegen von Genotyp 1 traten unter einer Therapie weniger leberbedingte Todesfälle auf als ohne Therapie ($p = 0,001$, LogRank-Test).

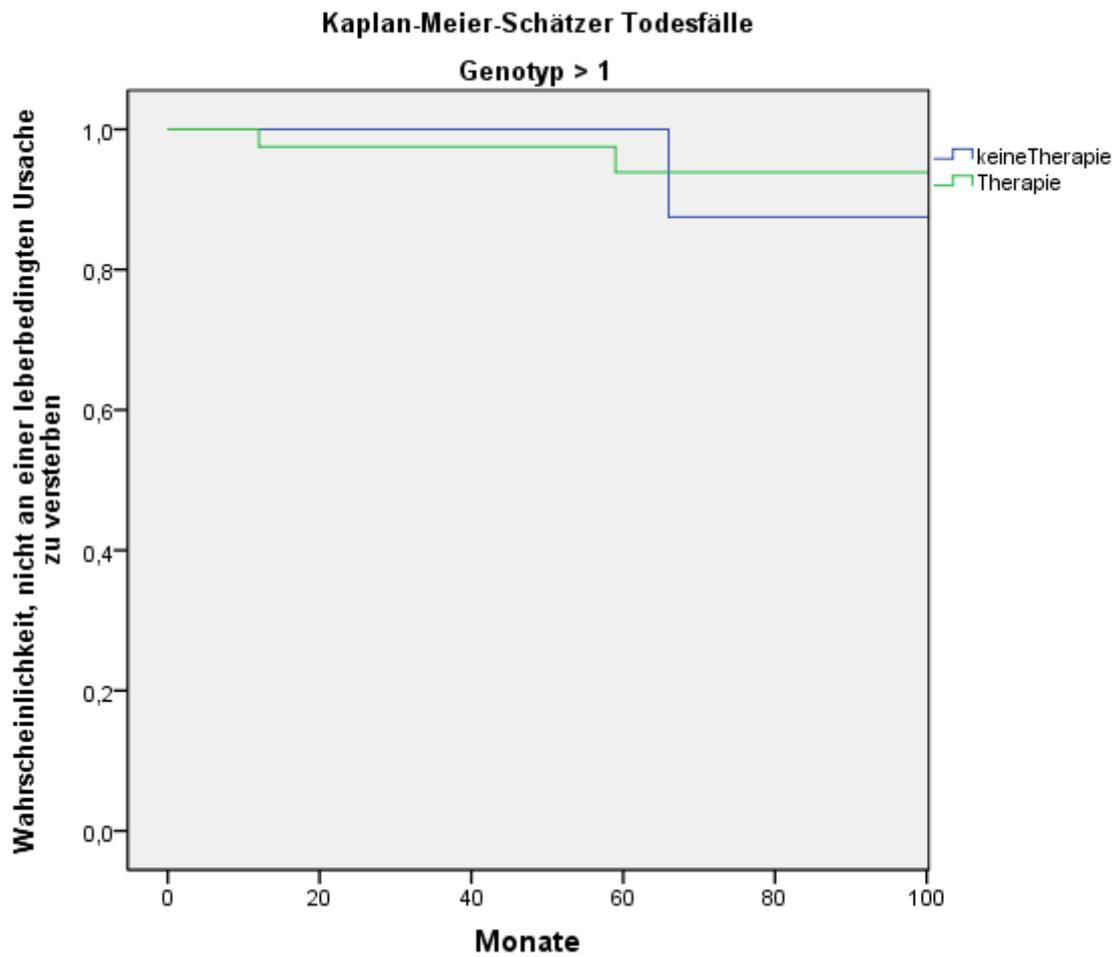


Abb. 38 Wenn der Genotyp > 1 war, zeigte die Therapie keinen signifikanten Einfluss auf die Zahl der Todesfälle ($p = 0,831$, LogRank-Test)

4.3.4 Einfluss der histologischen Aktivität

Bezüglich der histologischen Aktivität erfolgte eine Analyse durch eine Kaplan-Meier-Schätzung. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss der Therapie auf die Entwicklung von Komplikationen und das Überleben ($p = 0,006$ und $p = 0,000$ Abb. 39 und 40). Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden die ursprünglichen Gruppen 1 = keine, 2 = minimale, 3 = leichte Aktivität zu einer Gruppe zusammengefasst, eine weitere Gruppe wurde aus 4 = mittlere und 5 = schwere Aktivität gebildet.

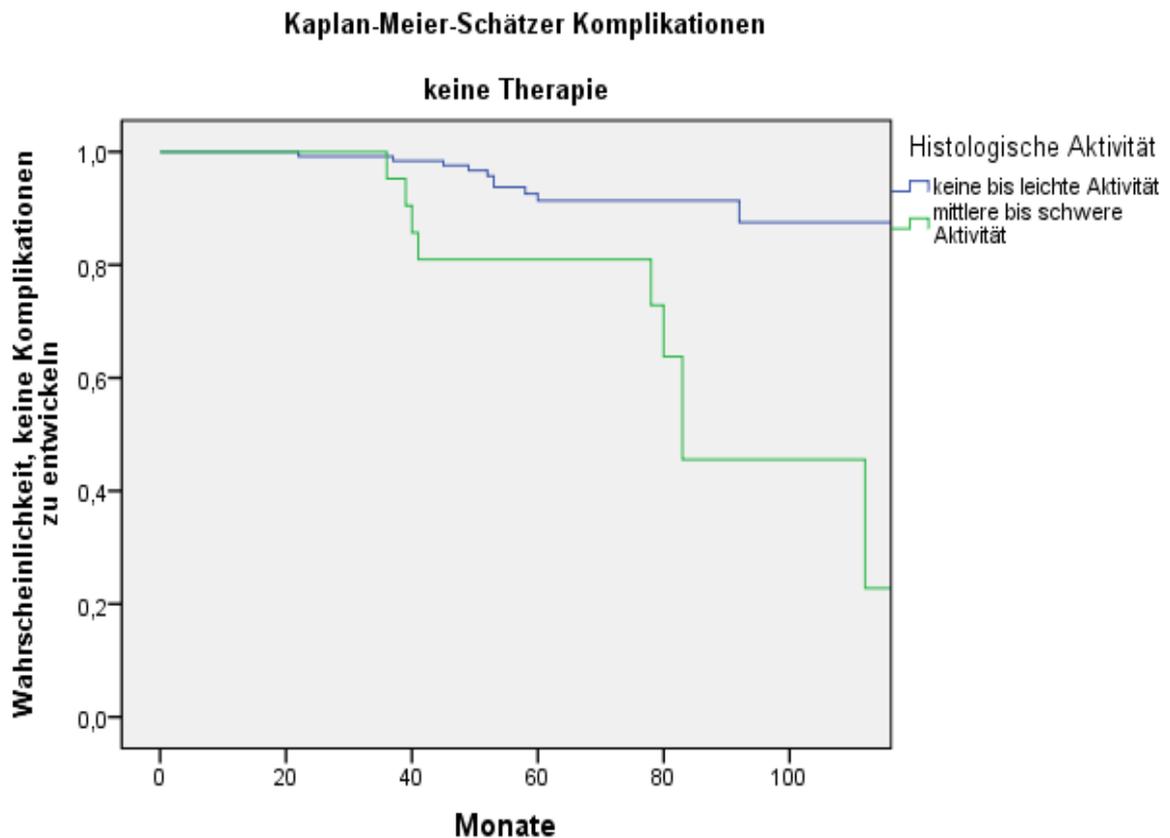


Abb. 39 Vergleich der Korrelation der histologischen Aktivität mit der Komplikationsentwicklung ohne Therapie. Es zeigten sich in der Gruppe mit der höheren histologischen Aktivität signifikant mehr Komplikationen ($p = 0,006$, LogRank-Test).

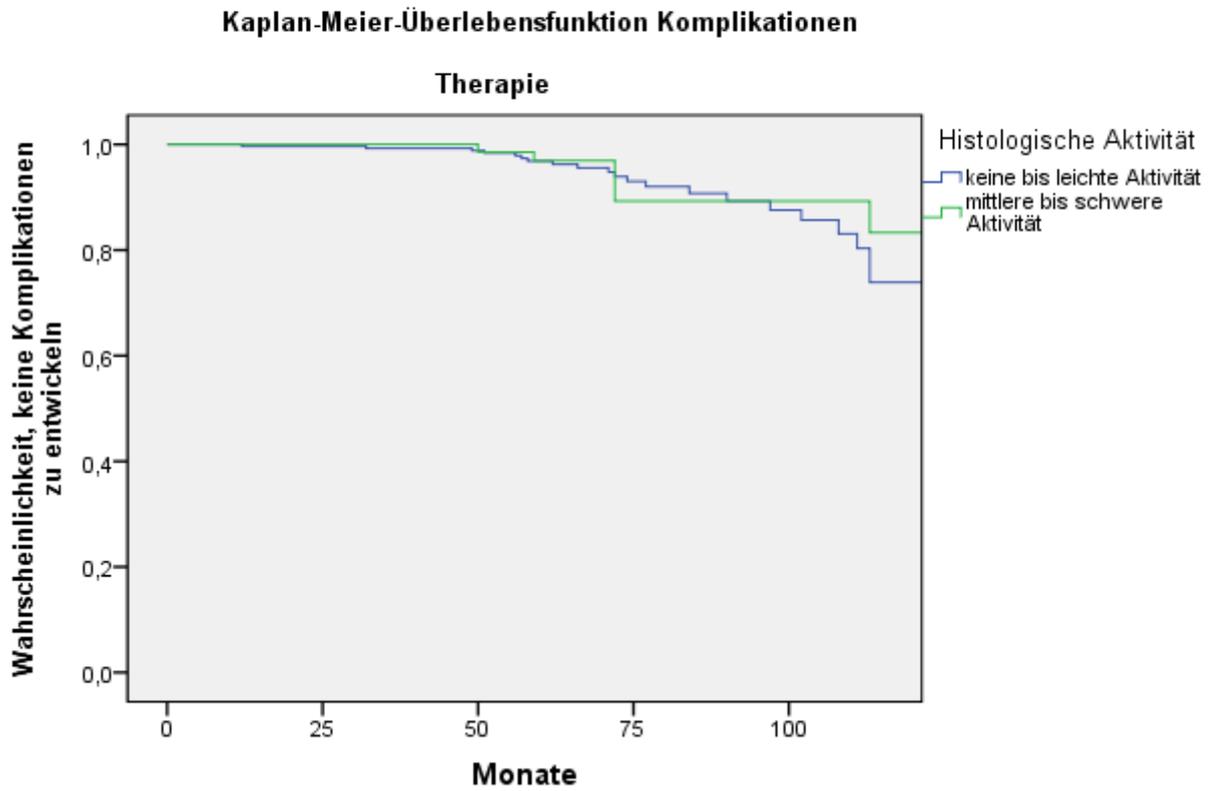


Abb. 40 Es entwickelten sich in der Gruppe mit höherer histologischer Aktivität signifikant weniger Komplikationen unter Therapie als ohne Therapie ($p = 0,001$, LogRank-Test).

4.3.5 Einfluss des histologischen Stagings:

Eine Kaplan-Meier-Schätzung wurde auch für das histologische Staging durchgeführt. Diese zeigte einen signifikanten Einfluss der Therapie auf die Entwicklung von Komplikationen und das Überleben abhängig vom histologischen Staging ($p = 0,001$, Abb. 41 und 42, 43 und 44).

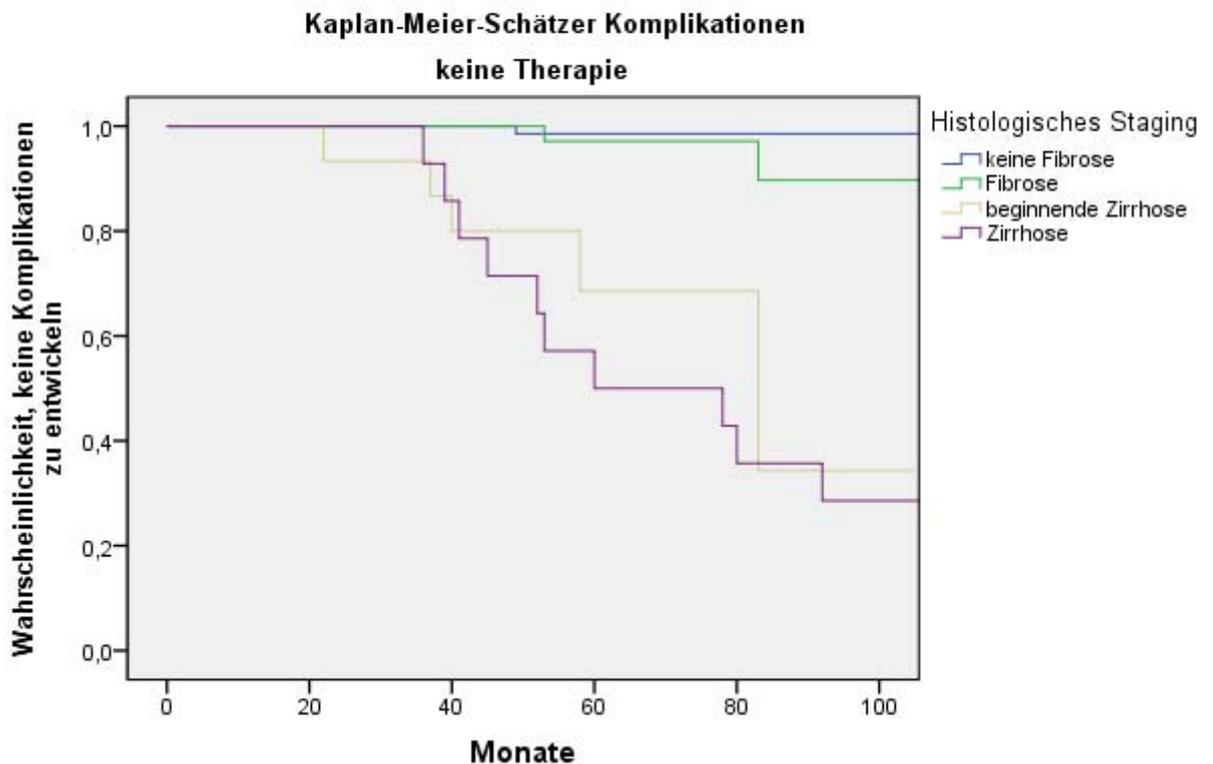


Abb. 41 Ohne Therapie entwickelten sich signifikant mehr Komplikationen bei den Patienten mit beginnender oder manifester Zirrhose verglichen mit Patienten ohne histologische Veränderungen oder mit Fibrose ($p = 0,001$, LogRank-Test).

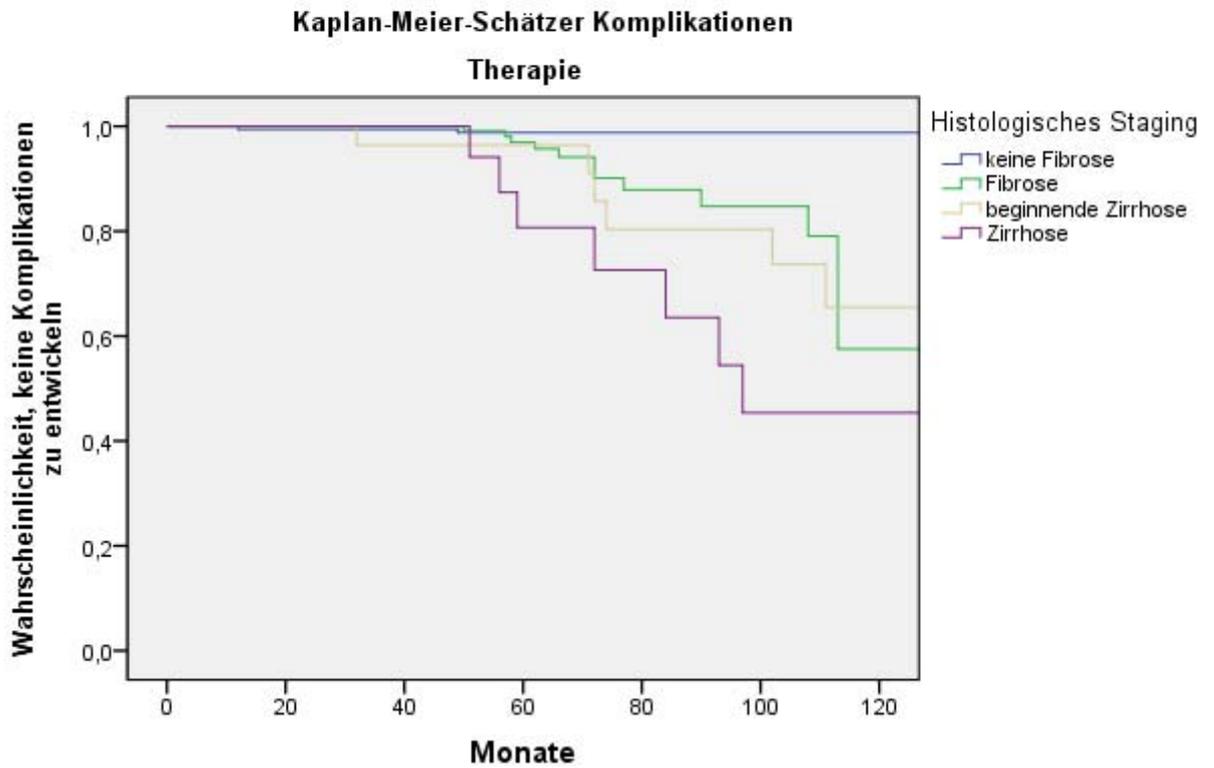


Abb. 42 Unter Therapie entwickelten sich Komplikationen bei Patienten mit beginnender oder manifester Zirrhose signifikant später ($p = 0,001$, LogRank-Test)

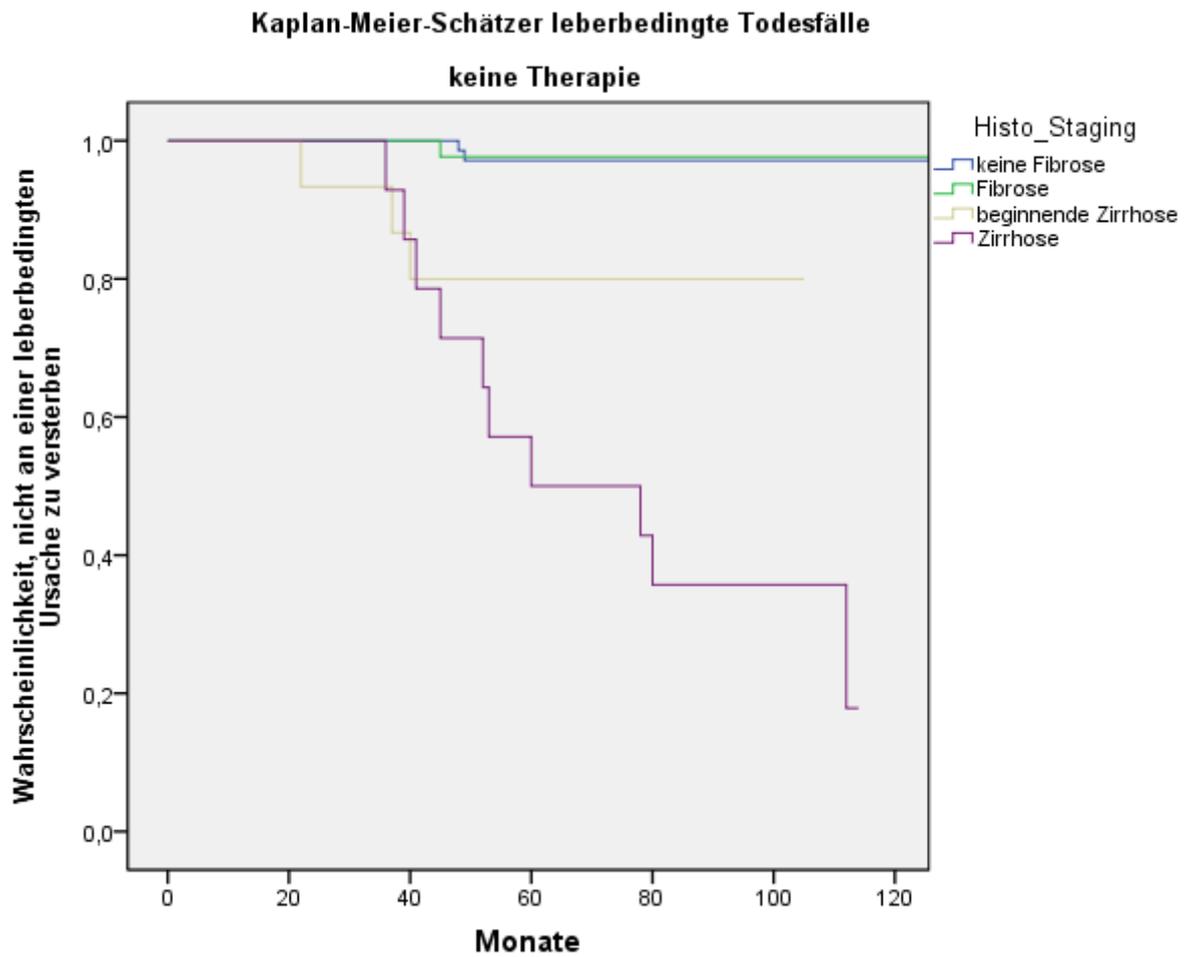


Abb. 43 In der nichttherapierten Gruppe traten bei den Patienten mit beginnender oder manifester Zirrhose signifikant mehr Todesfälle auf ($p = 0,001$, LogRank-Test)

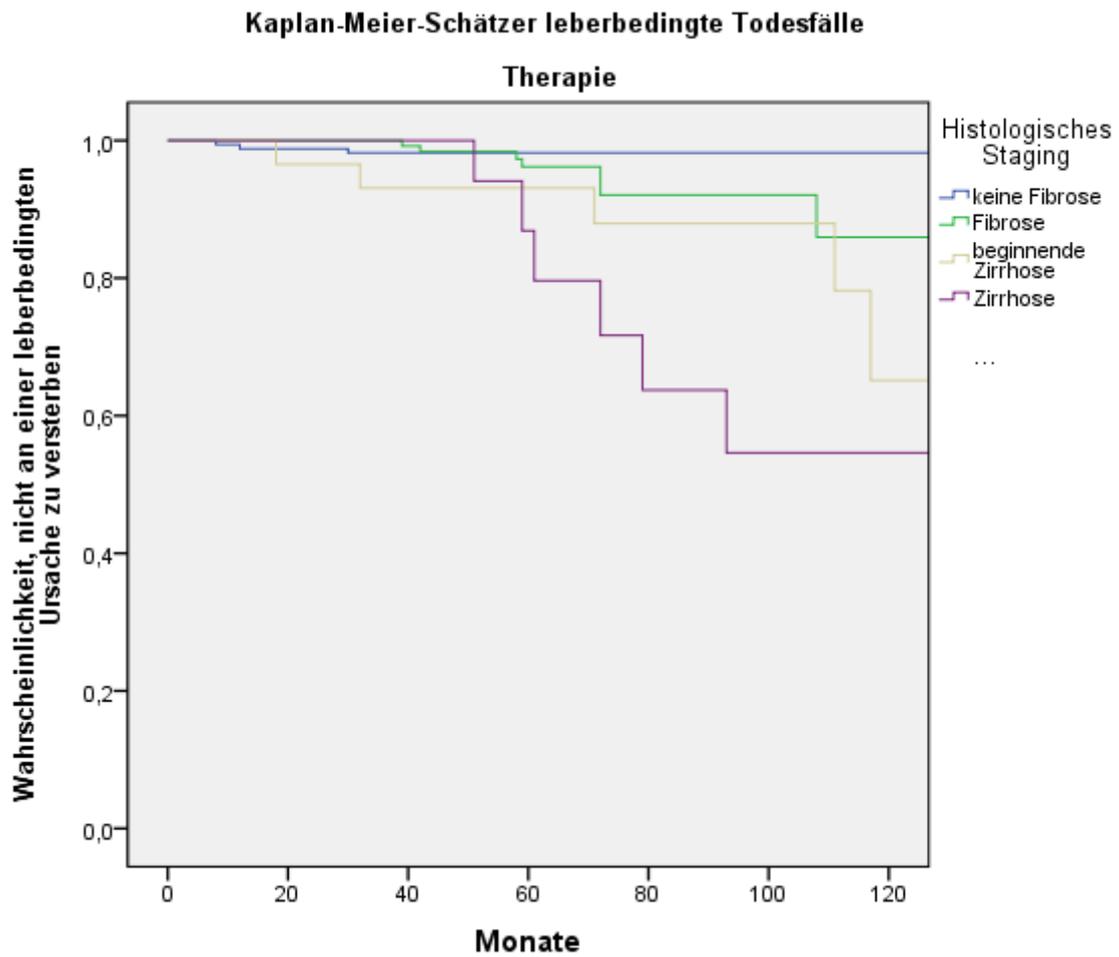


Abb. 44 Nach Therapie traten bei Patienten mit beginnender oder manifester Leberzirrhose signifikant weniger Todesfälle auf ($p = 0,001$, LogRank-Test).

4.3.6 Einfluss des Therapieergebnisses auf das Überleben:

Der Einfluss des Therapieergebnisses auf die Entwicklung von Komplikationen war in der Kaplan-Meier-Analyse ebenfalls signifikant. So zeigten Patienten mit einem positiven Therapieergebnis (Responder) eine geringere Komplikationsrate bzw. eine spätere Entwicklung von Komplikationen im Vergleich zu den primären (Nonresponder) bzw. sekundären (Relapser) Therapieversagern ($p = 0,015$, Abb. 45). Auch wurde eine Analyse bezüglich des Auftretens von leberbedingten Todesfällen durchgeführt, auch hier war der Einfluss der Therapie signifikant ($p = 0,001$, Abb. 46).

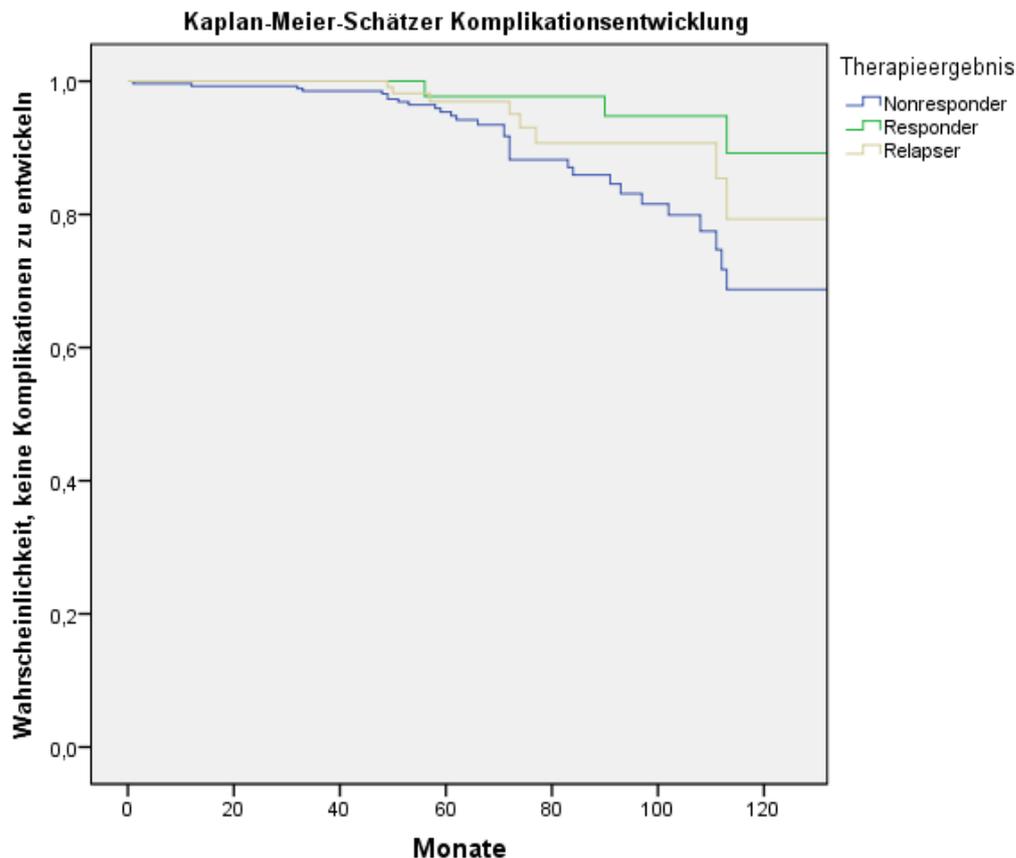


Abb. 45 Responder zeigten eine geringere Komplikationsrate bzw. eine spätere Entwicklung von Komplikationen im Vergleich zu Nonrespondern bzw. Relapsen ($p = 0,015$, LogRank-Test).

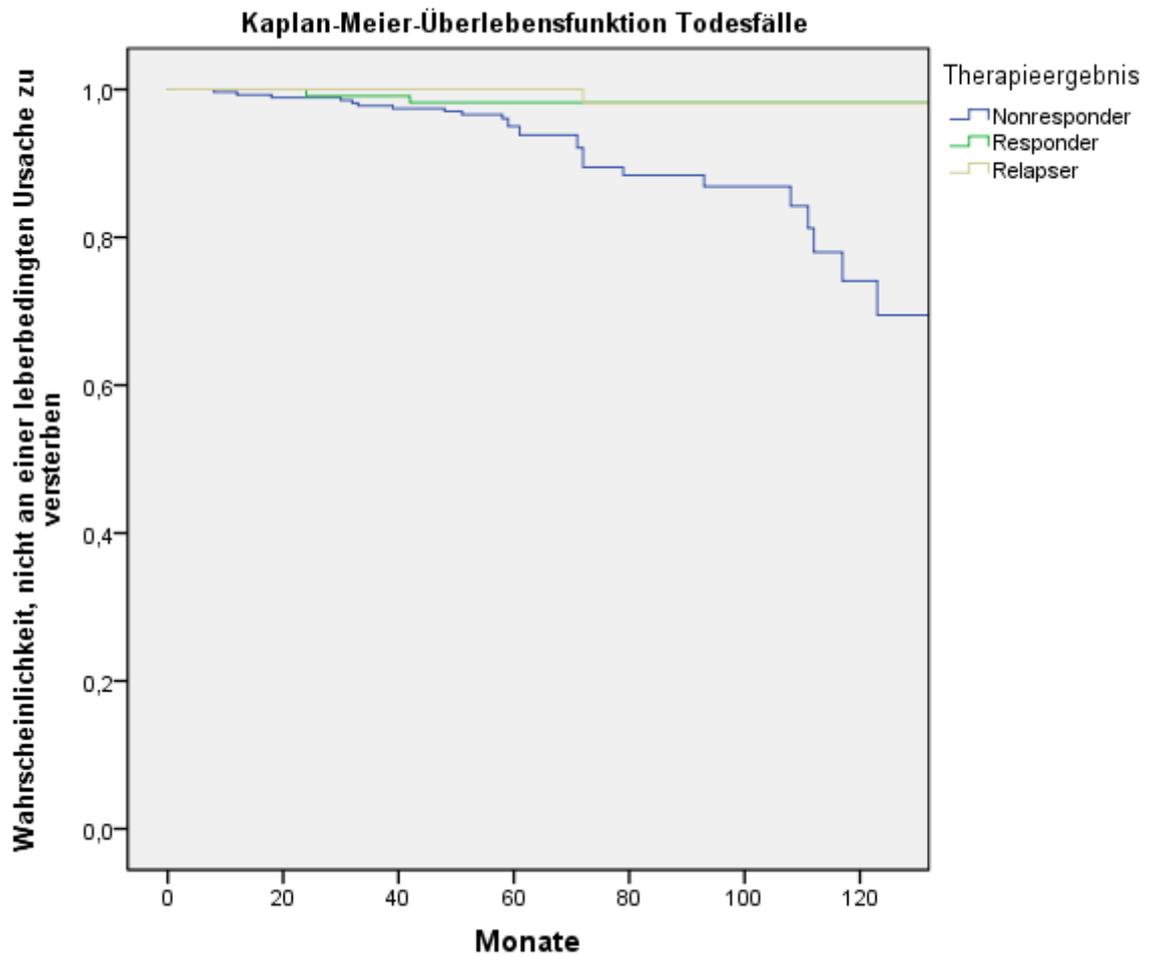


Abb. 46 Bei Respondern traten signifikant weniger leberbedingte Todesfälle auf als bei Nonrespondern bzw. Relapsen ($p = 0,001$, LogRank-Test).

Da es in dem Kollektiv der leberbedingten Todesfälle keine Responder bzw. nur einen Relapser gab, wurde schließlich eine Kaplan-Meier-Schätzung durchgeführt, in der ein Nichttherapieansprechen mit einer nicht durchgeführten Therapie gleichgesetzt wurde. Hierbei fand sich erwartungsgemäß sowohl für die Entwicklung von Komplikationen als auch für das Eintreten von Todesfällen eine signifikant bessere kumulierte Überlebensrate in der Gruppe der erfolgreich therapierten Patienten ($p = 0,007$ bzw. $0,000$, Abb. 47 und 48).

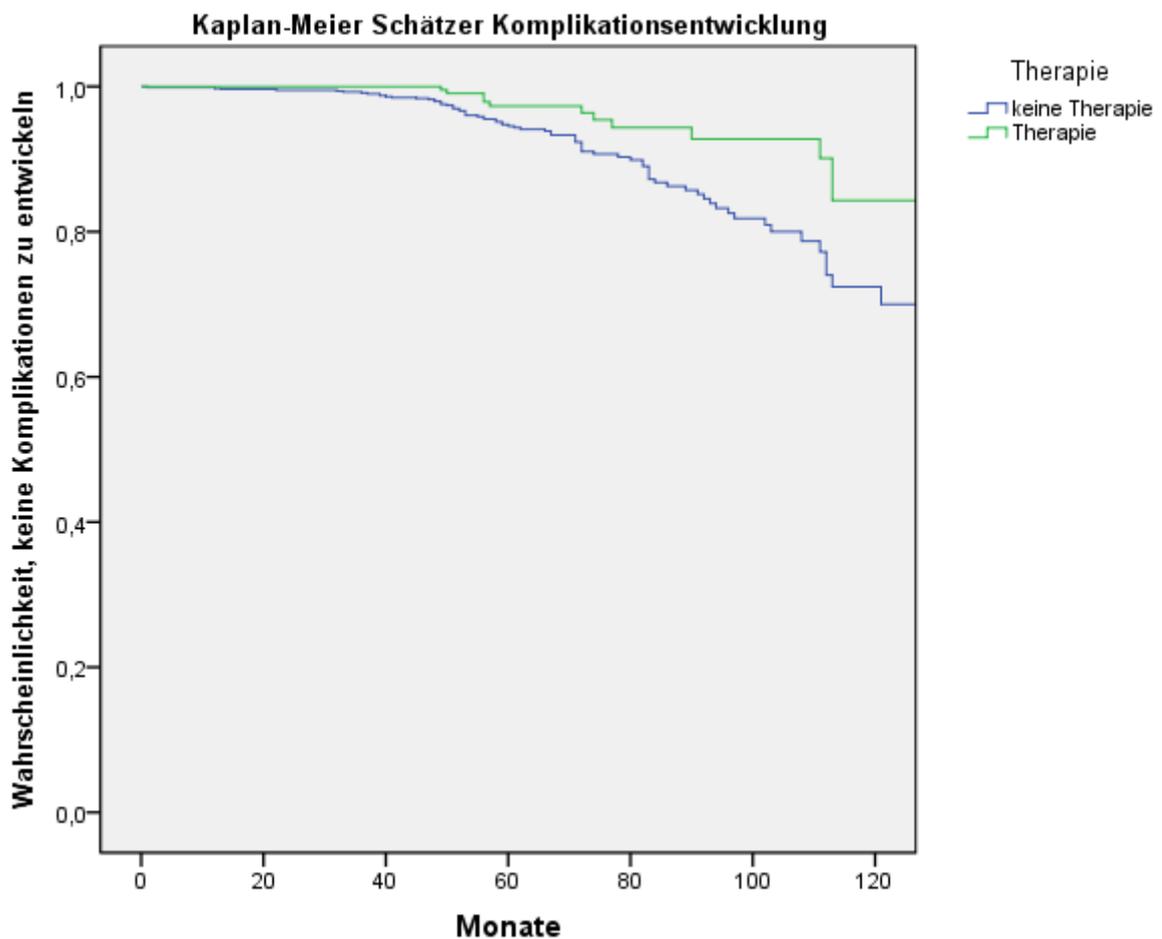


Abb. 47 Wenn ein Nonresponse mit einer nichtdurchgeführten Therapie gleichgesetzt wurde, zeigten sich signifikant weniger Komplikationen in der Therapiegruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum ($p = 0,007$, LogRank-Test).

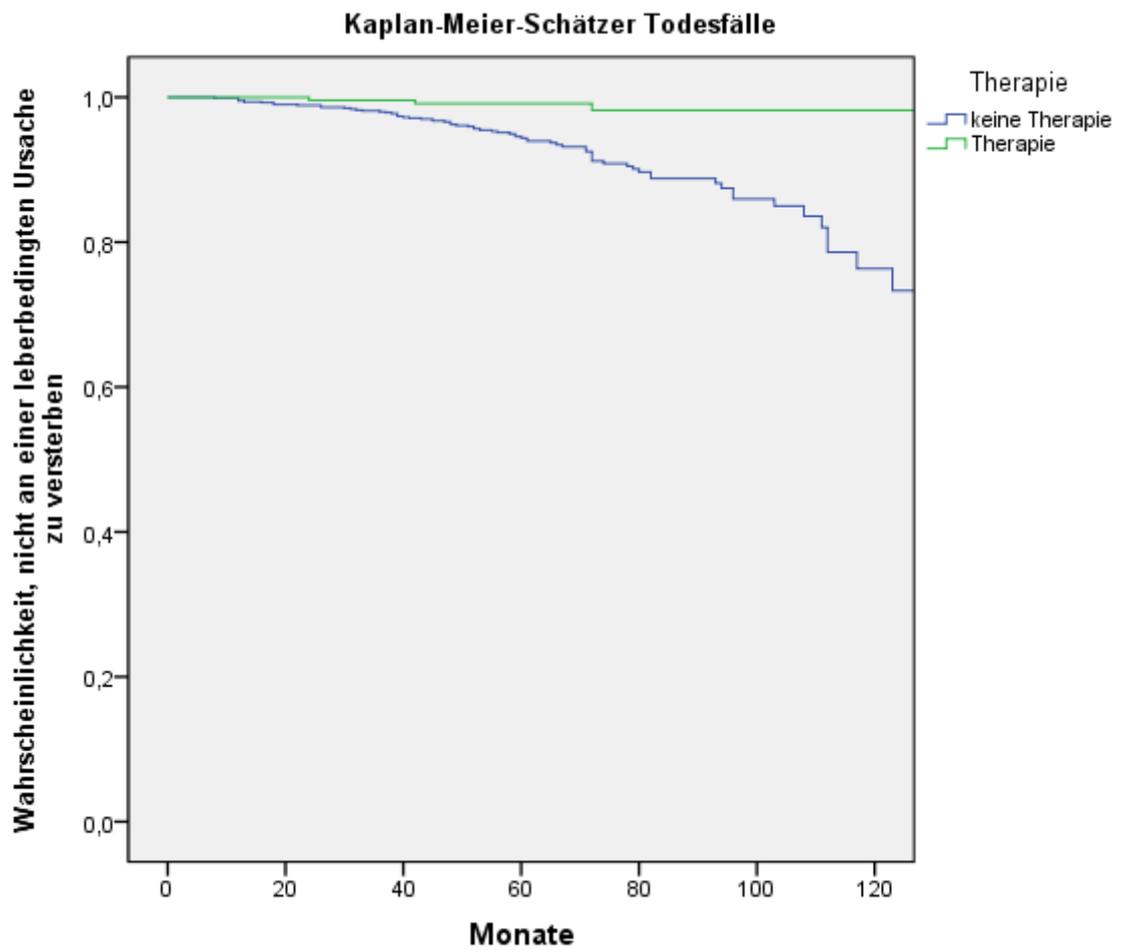


Abb. 48 Wenn ein Nonresponse mit einer nichtdurchgeführten Therapie gleichgesetzt wurde, zeigten sich signifikant weniger Todesfälle in der Therapiegruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum ($p = 0,001$, LogRank-Test)

4.3.7 Überlebensanalyse der Patienten mit Zirrhose

Bei den 63 Patienten mit histologisch nachgewiesener Zirrhose traten nach Therapie signifikant weniger Komplikationen und Todesfälle auf ($p = 0,001$ bzw. $0,002$, Abb. 49 und 50).

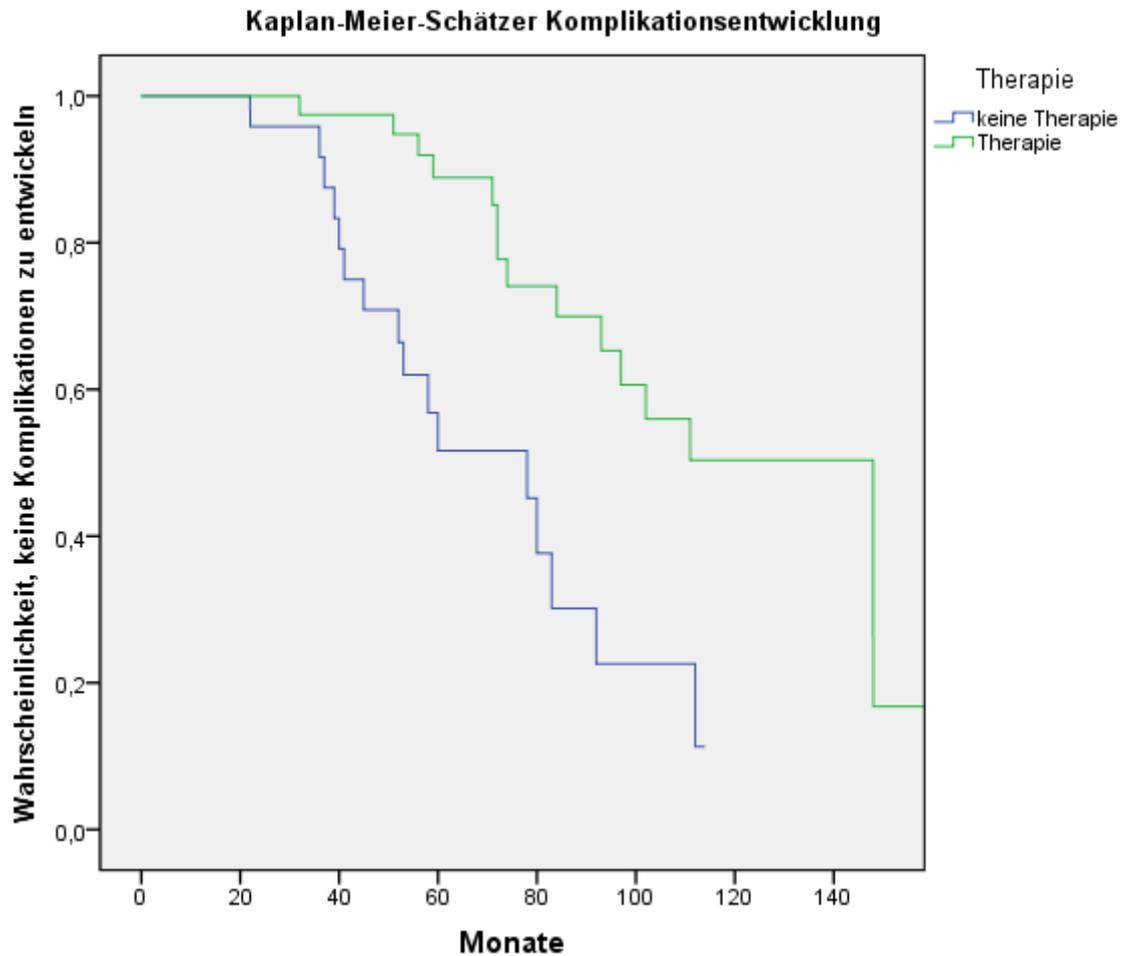


Abb. 49 Bei Patienten mit histologisch nachgewiesener Zirrhose fand sich in der Überlebensanalyse eine signifikante negative Korrelation der Therapie mit der Entwicklung von Komplikationen ($p = 0,001$, LogRank-Test).

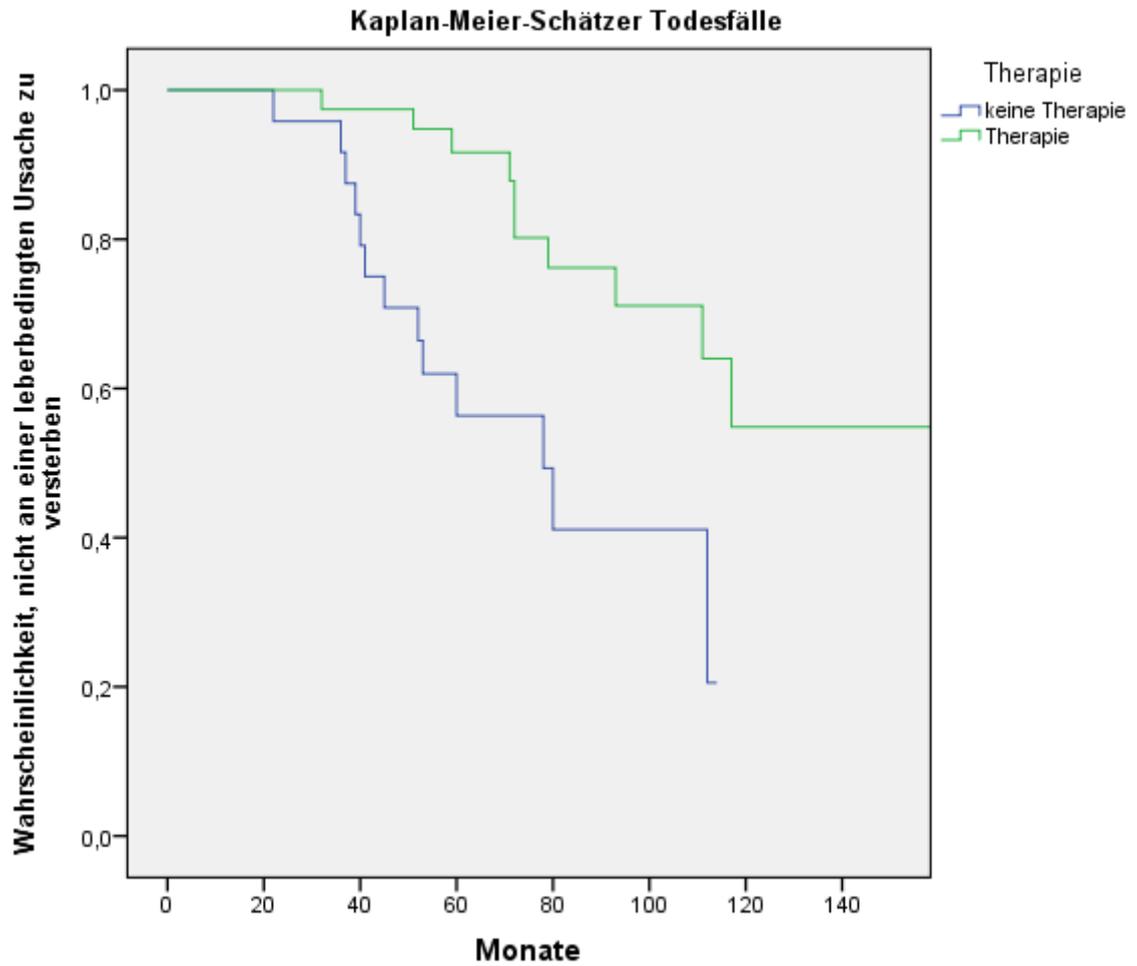


Abb. 50 Bei Patienten mit histologisch nachgewiesener Zirrhose fand sich in der Überlebensanalyse eine signifikante Korrelation der Therapie mit dem Auftreten von Todesfällen. Patienten, die behandelt wurden, hatten eine signifikant geringere Mortalitätsrate ($p = 0,002$, LogRank-Test).

4.4 Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen

Zunächst wurde der Einfluss der unabhängigen Kovariaten Patientenalter, Geschlecht, Übertragungsweg, Sonographiebefund, histologisches Staging sowie der Laborparameter Bilirubin, Albumin, Quickwert, Thrombozyten und Ferritin auf die Entwicklung von Komplikationen bzw. das Überleben durch die statistische Methode der Cox-Regression überprüft.

Zusammenfassend zeigte sich hier eine signifikante Korrelation des Patientenalters, des Sonographiebefundes, des histologischen Stagings, des Albuminwertes und der Thrombozytenzahl mit der Entwicklung von Komplikationen (s. Tabelle 1). Bezüglich des Auftretens von leberbedingten Todesfällen zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Patientenalter, dem Geschlecht, dem Sonographiebefund, dem histologischen Staging, dem Albuminwert und der Thrombozytenzahl. bzw. dem Auftreten von Todesfällen (s. Tabelle 2).

Es erfolgte zusätzlich ein Vergleich zwischen der Therapiegruppe und den nicht-therapierten Patienten durch Darstellung von Überlebenskurven für diese Kovariaten. Hier zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Einfluss der Therapie: Unter Therapie traten Komplikationen oder leberbedingte Todesfälle signifikant später bzw. seltener auf. Hierauf wird nun im Einzelnen eingegangen.

4.4.1 Patientenalter und Geschlecht

Das Patientenalter bei Therapieeintritt korrelierte signifikant mit der Entwicklung von Komplikationen. Waren die Patienten bei Studieneintritt jünger als 50 Jahre, traten Komplikationen später bzw. seltener ein. (s. Abb. 51 und 52, $p < 0,001$, Hazard Ratio 3,554, 2,253-5,607 KI).

Leberbedingte Todesfälle korrelierten signifikant mit dem Patientenalter und dem Geschlecht, d.h. der Tod trat bei Patienten, die bei Studieneintritt jünger waren als 50 Jahre und Frauen später bzw. seltener auf (s. Abb. 61-64). Dieser Effekt verstärkte sich jeweils, wenn eine Therapie durchgeführt wurde.

4.4.2 Sonographiebefund

Das Auftreten von Komplikationen oder leberbedingten Todesfällen korrelierte signifikant mit dem Sonographiebefund. Die ursprünglich sechs Merkmalsausprägungen wurden zu zwei Gruppen zusammengefasst. Verglichen wurden hier die Gruppe Normalbefund, verdichtet und verplumpt mit der Gruppe V.a. Zirrhose, Aszites oder Nachweis von pathologischen Gefäßen bzw. portalen Hypertonus. Zu ersterer Gruppe gehörige Patienten entwickelten seltener und später Komplikationen, auch verstarben sie seltener an einer leberbedingten Todesursache. Wurde eine Therapie durchgeführt, verstärkte sich dieser Effekt (s. Abb. 53 und 54 bzw. 64 und 65).

4.4.3 Histologisches Staging

Auch hier wurden jeweils die Merkmale keine Fibrose/Fibrose und beginnende Zirrhose/manifeste Zirrhose zu jeweils einer Gruppe zusammengefasst. Patienten ohne histologischen Nachweis einer Zirrhose zeigten signifikant weniger Komplikationen, auch traten weniger leberbedingte Todesfälle auf. Wurde eine Therapie durchgeführt, zeigte sich eine weitere Reduktion der Komplikationen und leberbedingten Todesfälle (s. Abb. 55 und 56 bzw. Abb. 67 und 68).

4.4.4 Laborparameter

Die multivariate Betrachtung der Laborparameter Bilirubin, Albumin, Quick, der Thrombozytenzahl und des Ferritin zeigte eine signifikante Korrelation des Albuminwertes bzw. der Thrombozytenzahl mit der Entwicklung von Komplikationen bzw. dem Auftreten von Todesfällen. War der Albuminwert oder die Thrombozytenzahl vermindert, traten mehr Komplikationen auf (s. Abb. 57-60). Dies galt auch für leberbedingte Todesfälle (Abb. 69-72). Dieser Effekt verstärkte sich jeweils, wenn eine Therapie durchgeführt wurde.

4.4.5 Therapieergebnis

Die in der univariaten Analyse identifizierten Faktoren, die signifikant mit dem Therapieergebnis korrelierten, wurden in das multivariate Regressionsmodell mit einbezogen. Hierbei handelte es sich um das Patientenalter bei Therapieeintritt, den Genotyp, die Entwicklung von Komplikationen oder das Auftreten von leberbedingten Todesfällen, das histologische Staging sowie die Laborparameter Albumin, die Thrombozytenzahl und den Ferritinwert.

Es wurden zwei Regressionsanalysen durchgeführt, wobei die in der univariaten Analyse positiv mit dem Therapieergebnis korrelierenden Faktoren (Genotyp, Albumin und Thrombozytenzahl) in dem einen, die negativ mit dem Therapieergebnis korrelierenden Faktoren (Alter bei Studieneintritt > 50, die Entwicklung von Komplikationen, das Auftreten von leberbedingten Todesfällen, das histologische Staging und der Ferritinwert) in dem anderen Modell untersucht wurden.

Hier ergaben sich als signifikante Kovariaten für ein Nichtansprechen auf eine Therapie ein Patientenalter > 50 Jahre, ein erhöhter Ferritinwert sowie ein erniedrigter Albuminwert bzw. eine erniedrigte Thrombozytenzahl (s. Tabelle 3).

Kovariate	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Patientenalter(< 50 Lj. vs. > 50 Lj.)	< 0,001	3,554	2,253-5,607
Sonographiebefund (Gruppe normal, verdichtet und verplumpt vs. Zirrhose, Aszites, pathologische Gefäße Hypertonus)	0,002	3,084	1,528-6,223
Histologisches Staging (Gruppe keine Fibrose/Fibrose vs. beginnende/manifeste Zirrhose)	< 0,001	4,842	2,459-9,537
Albumin (erniedrigt vs. normwertig)	0,001	0,65	1,075-88,52
Thrombozytenzahl (erniedrigt vs. normwertig)	< 0,001	0,347	0,212-0,568

Tabelle 1: Signifikante Kovariaten aus der Cox-Regressionsanalyse. Das untersuchte Ereignis war die Entwicklung einer Komplikation. Einbezogen in das Modell wurden alle in der univariaten Analyse signifikanten Kovariaten (Signifikanzniveau $p < 0,05$, KI = Konfidenzintervall).

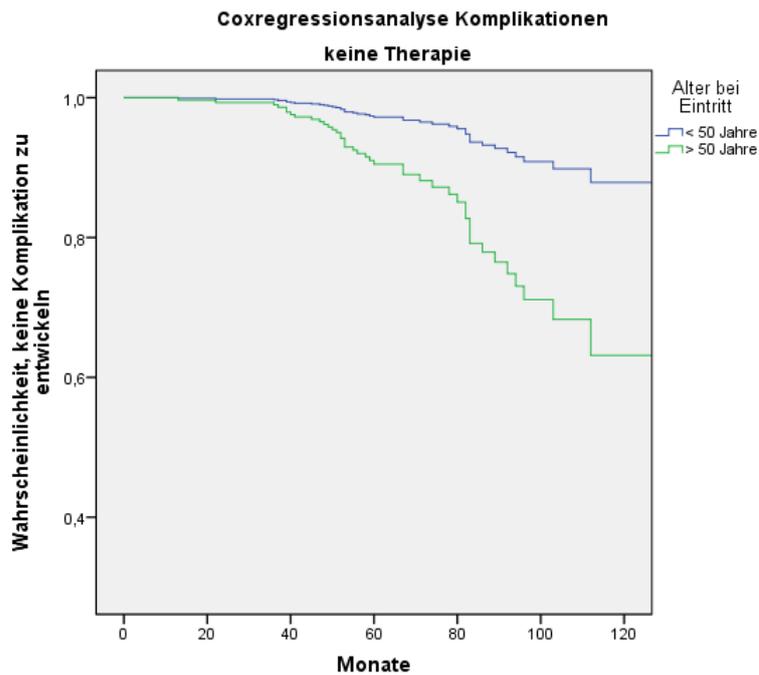


Abb. 51

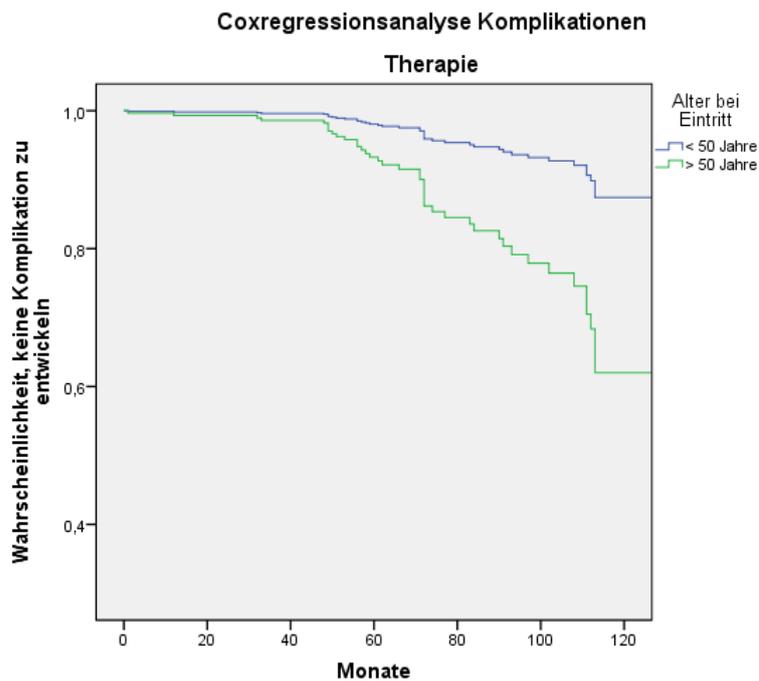


Abb.52 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des Patientenalters bei Studieneintritt. Lag das Patientenalter bei Studieneintritt > 50 Jahre und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger Komplikationen auf ($p < 0,001$, Hazard Ratio 3,554, Konfidenzintervall 2,253-5,607).

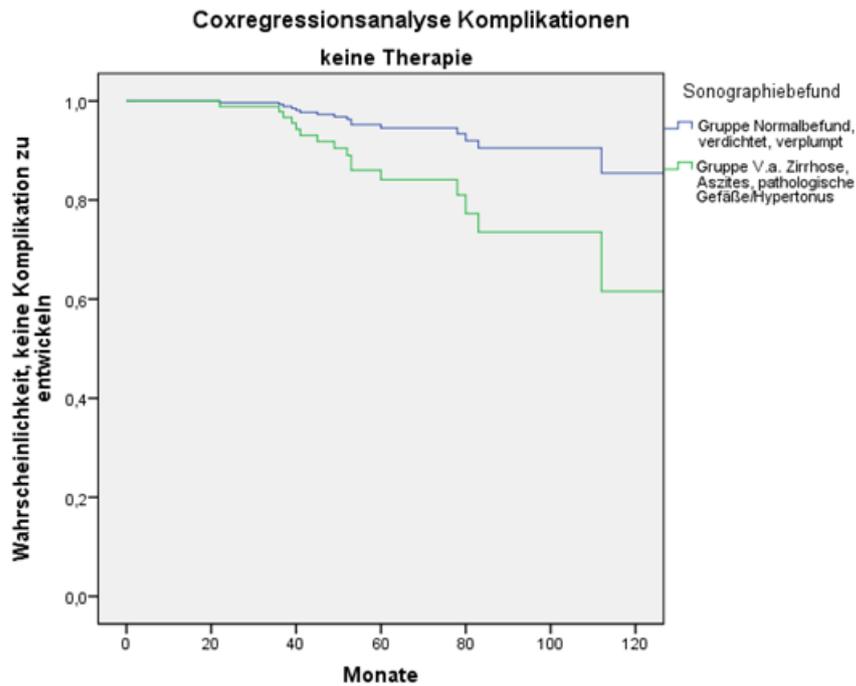


Abb. 53

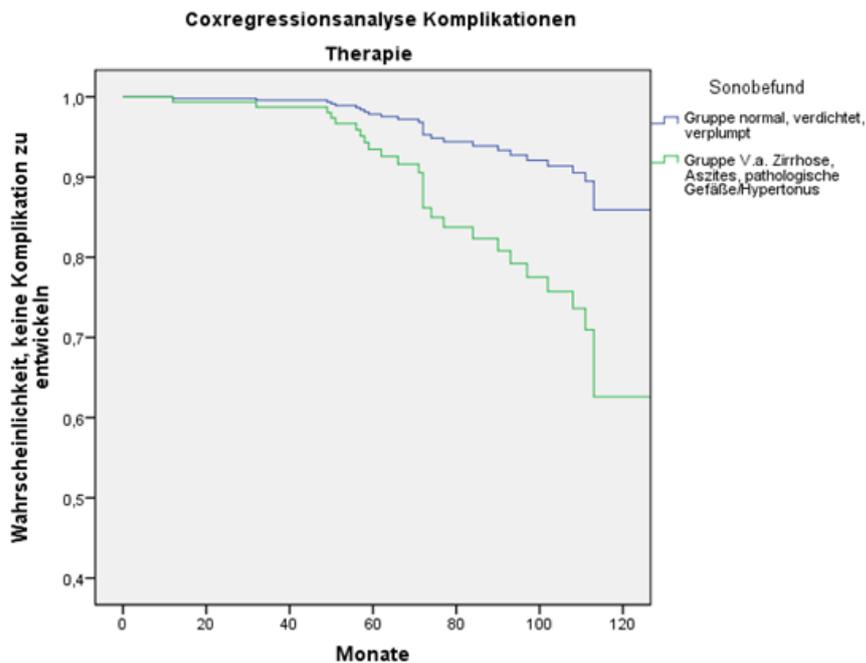


Abb. 54 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des Sonographiebefundes. Lag keine Zirrhose, ein Aszites oder Zeichen eines portalen Hypertonus vor und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger Komplikationen auf ($p = 0,002$, Hazard Ratio 3,084, Konfidenzintervall 1,528-6,223).

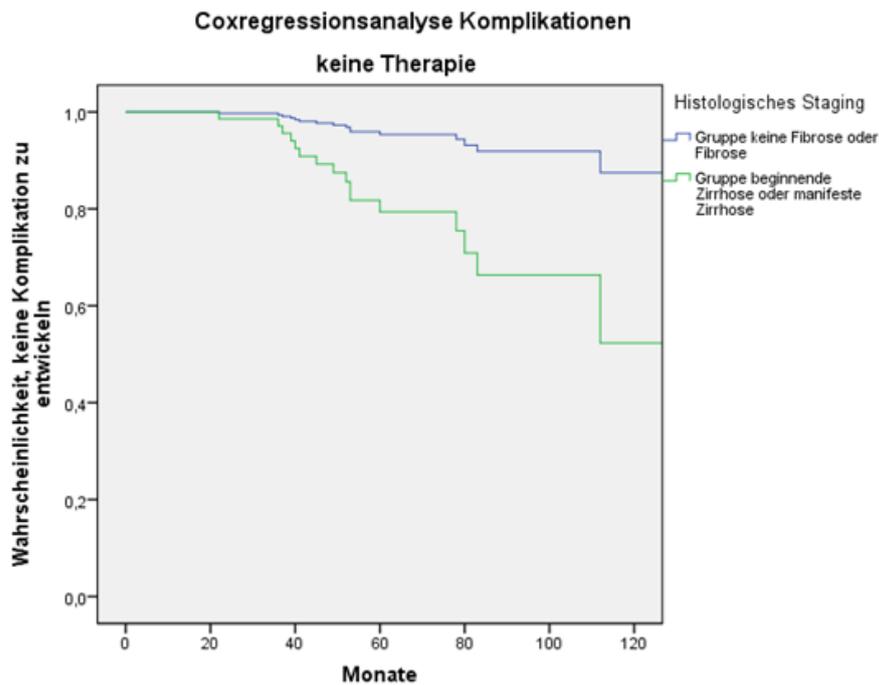


Abb. 55

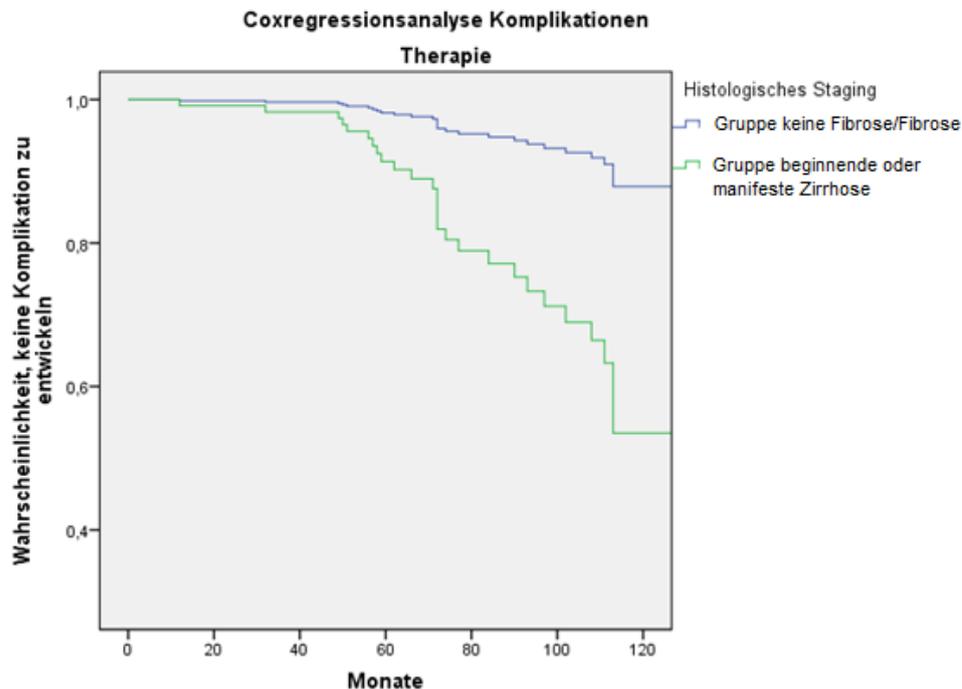


Abb. 56 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des histologischen Stagings. Lag keine beginnende oder manifeste Zirrhose vor und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger Komplikationen auf ($p < 0,001$, Hazard Ratio 4,842, Konfidenzintervall 2,459-9,537).

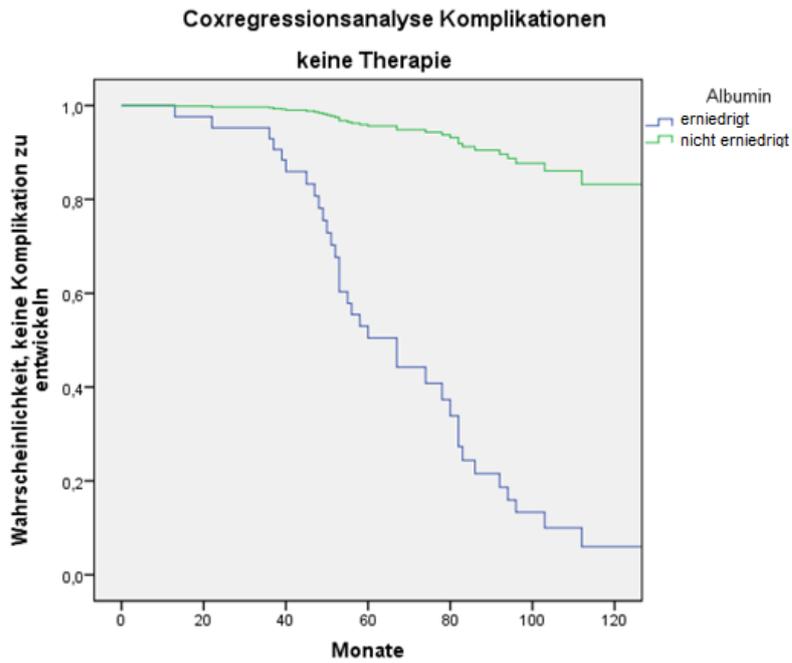


Abb. 57

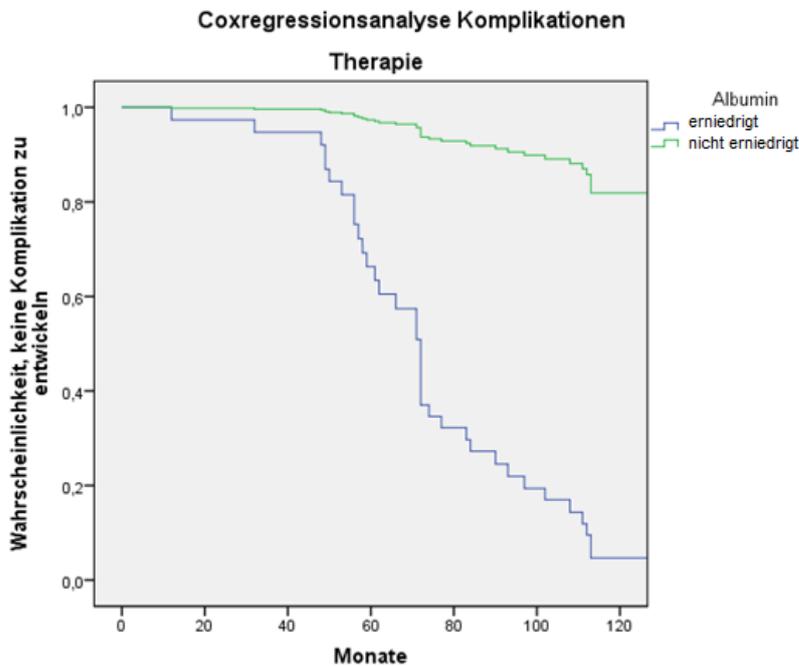


Abb. 58 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des Albuminwertes. War der Albuminwert normwertig und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger Komplikationen auf ($p = 0,001$, Hazard Ratio 0,68, Konfidenzintervall 0,013-0,317).

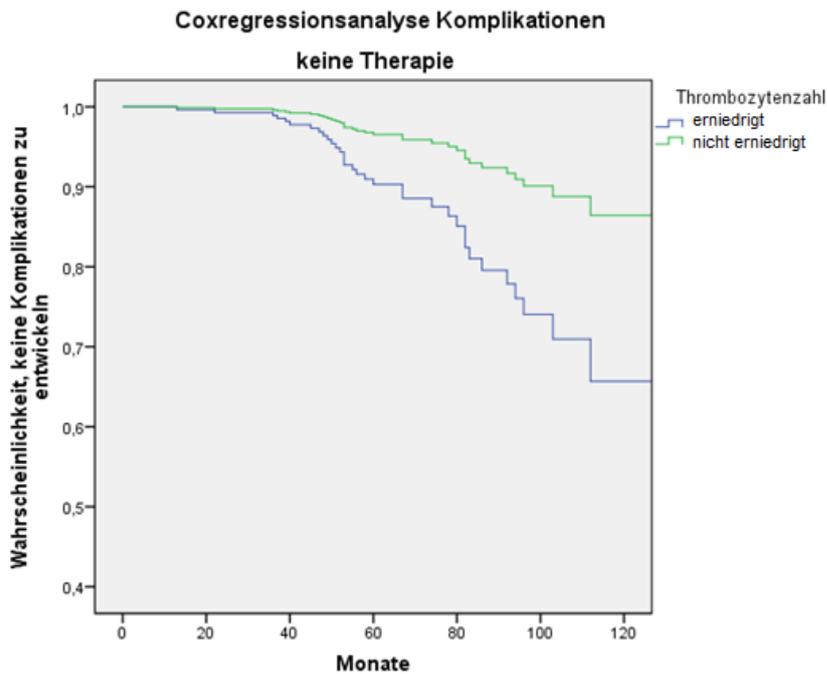


Abb. 59

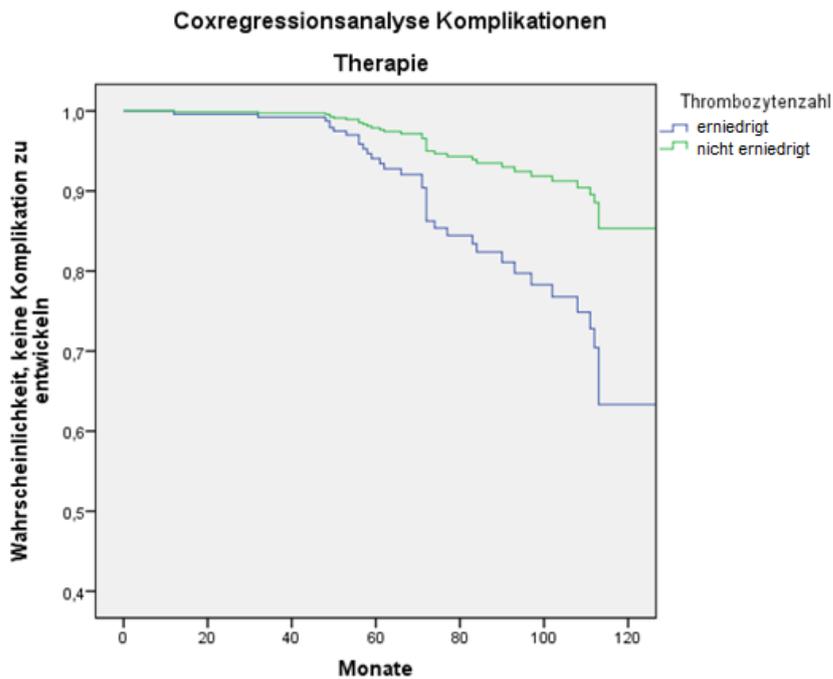


Abb. 60 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung der Thrombozytenzahl. War die Thrombozytenzahl normwertig und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger Komplikationen auf ($p < 0,001$, Hazard Ratio 0,347, Konfidenzintervall 0,212-0,568).

Kovariate	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Patientenalter(< 50 Lj vs. > 50 Lj)	< 0,001	4,060	2,094-7,872
Geschlecht (0 = Frauen, 1 = Männer)	0,002	2,937	1,505-5,729
Sonographiebefund (Gruppe normal, verdichtet und verplumpt vs. Zirrhose, Aszites, pathologische Gefäße Hypertonus)	0,009	3,243	1,339-7,852
Histologisches Staging (Gruppe keine Fibrose/Fibrose vs. beginnende/manifeste Zirrhose)	< 0,001	12,588	4,316-36,707
Albumin (erniedrigt vs. normwertig)	0,001	0,103	0,011-0,931
Thrombozytenzahl (erniedrigt vs. normwertig)	< 0,001	0,392	0,194-0,793

Tabelle 2: Signifikante Kovariaten aus der Coxregressionsanalyse. Das untersuchte Ereignis war das Auftreten von leberbedingten Todesfällen. Einbezogen in das Modell wurden alle in der univariaten Analyse signifikanten Kovariaten (Signifikanzniveau $p < 0,05$, KI = Konfidenzintervall).

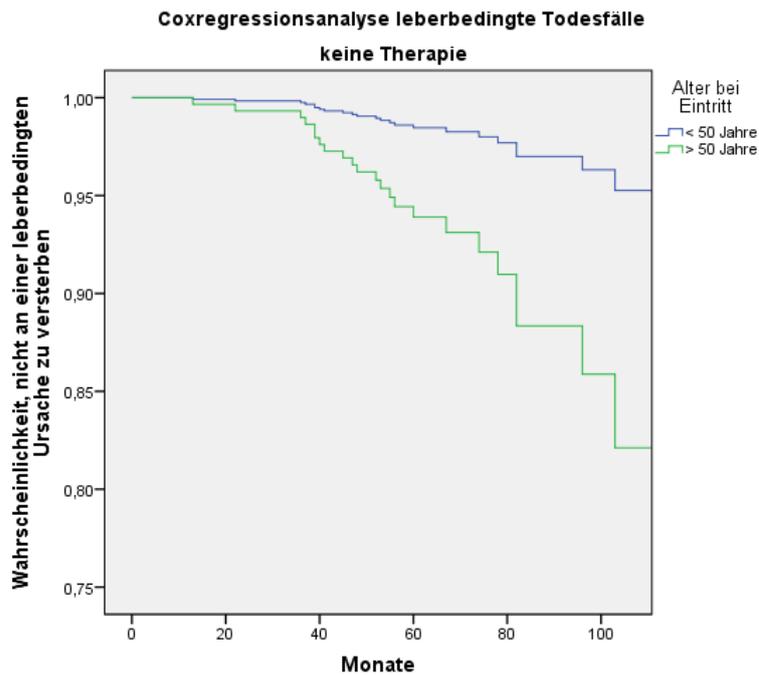


Abb. 61

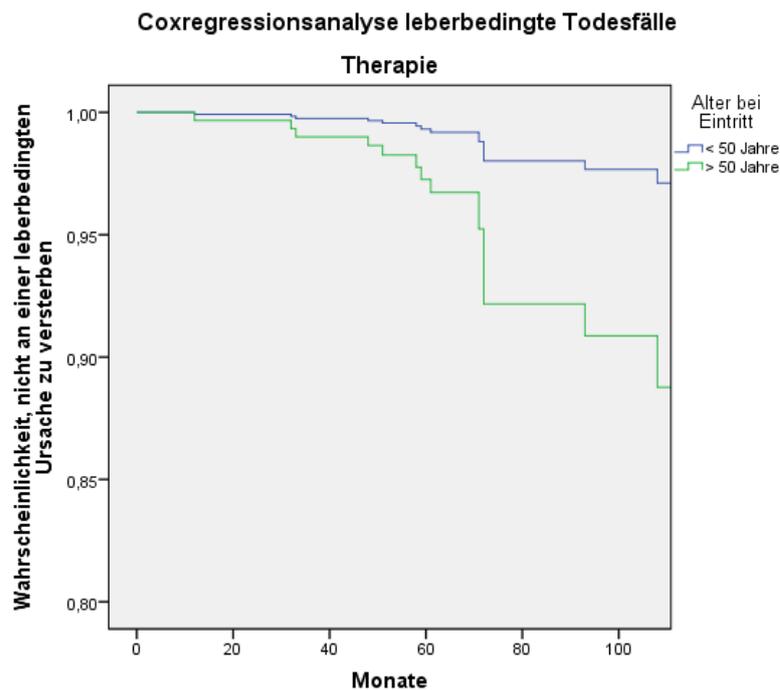


Abb. 62 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des Patientenalters bei Studieneintritt. Lag das Patientenalter bei Studieneintritt > 50 Jahre und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger leberbedingte Todesfälle auf ($p < 0,001$, Hazard Ratio 4,060, Konfidenzintervall 2,094-7,872).

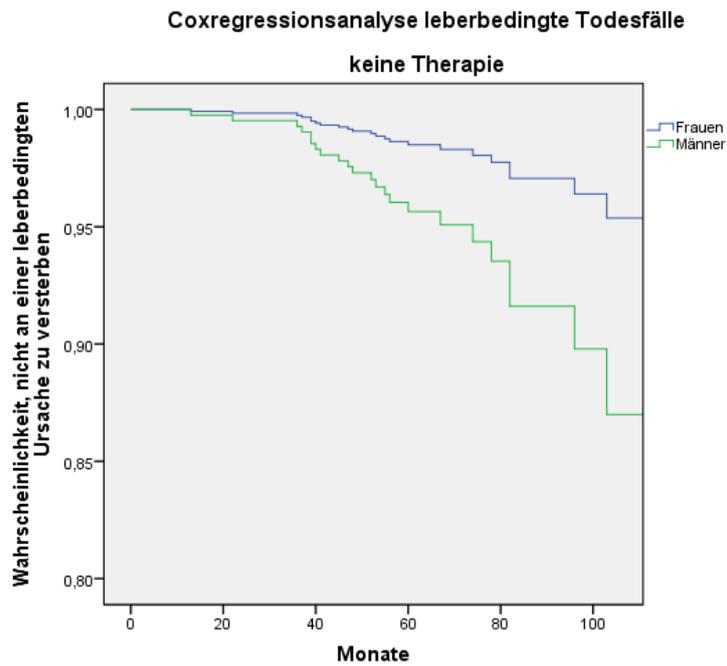


Abb. 63

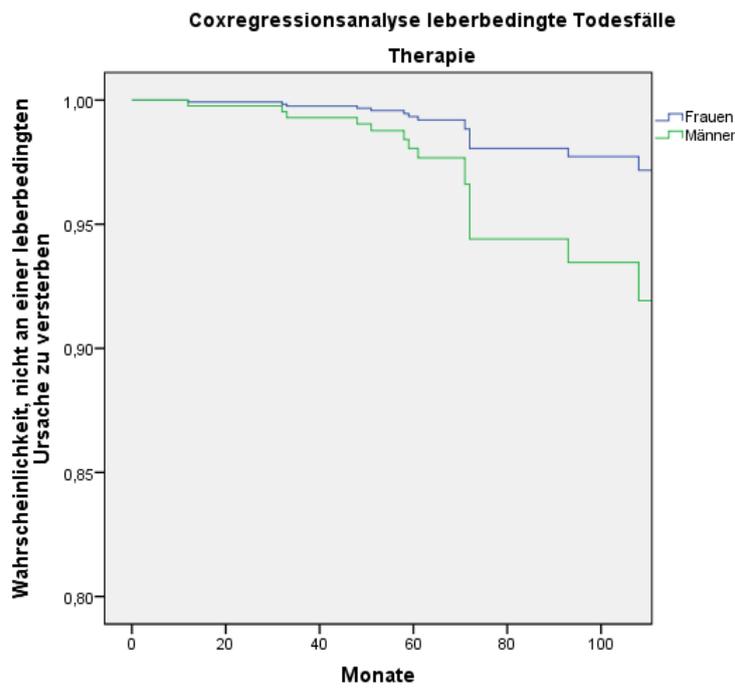


Abb. 64 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des Geschlechts. War das Geschlecht weiblich und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger leberbedingte Todesfälle auf ($p = 0,002$, Hazard Ratio 2,937, Konfidenzintervall 1,505-5,729).

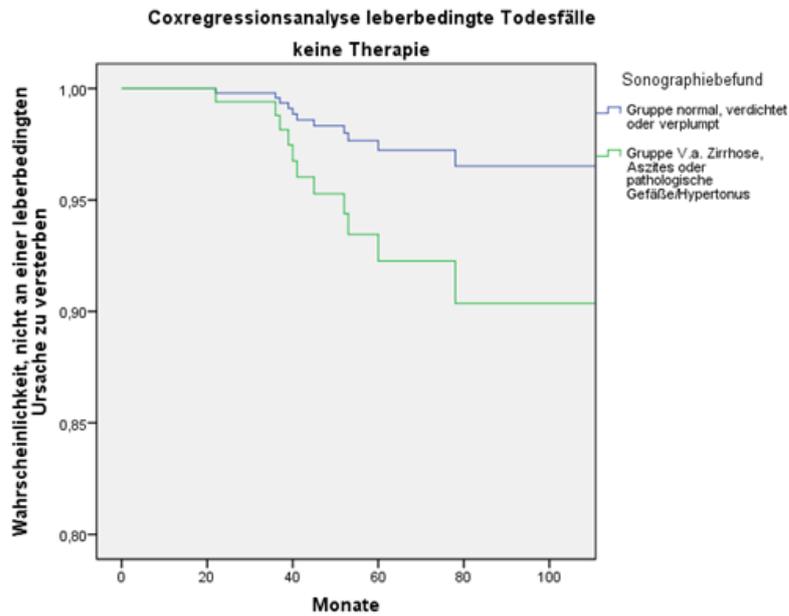


Abb. 65

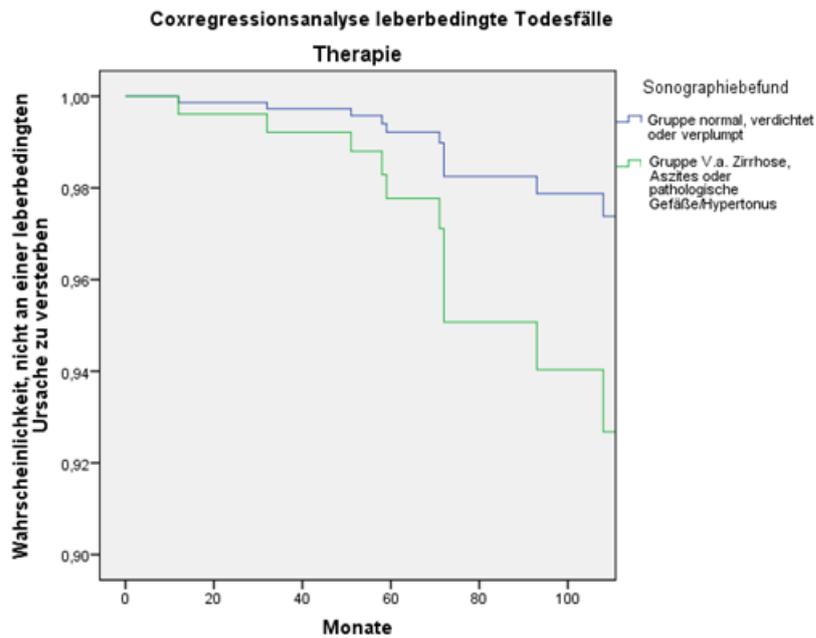


Abb. 66 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des Sonographiebefundes. Lag keine Zirrhose, ein Aszites oder Zeichen eines portalen Hypertonus vor und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger leberbedingte Todesfälle auf ($p = 0,009$, Hazard Ratio 3,243, Konfidenzintervall 1,339-7,852).

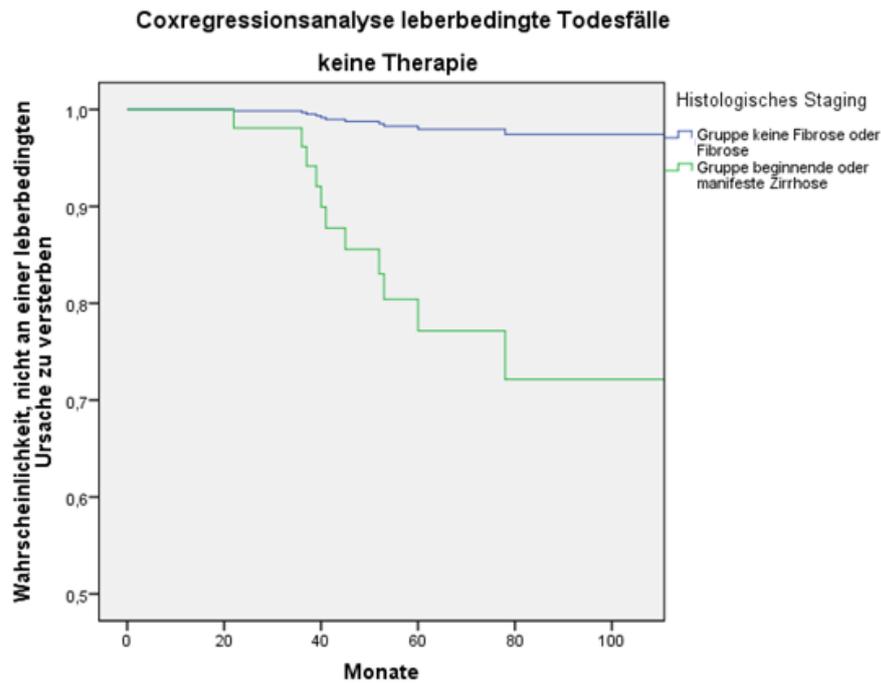


Abb. 67

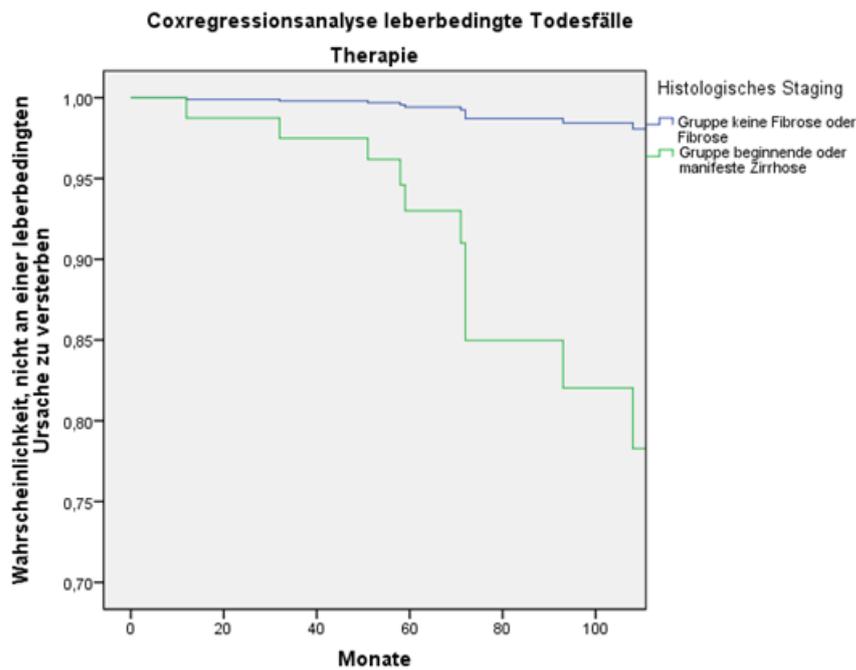


Abb. 68 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des histologischen Stagings. Lag keine beginnende oder manifeste Zirrhose vor und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger leberbedingte Todesfälle auf ($p < 0,001$, Hazard Ratio 12,588, Konfidenzintervall 4,316-36,707).

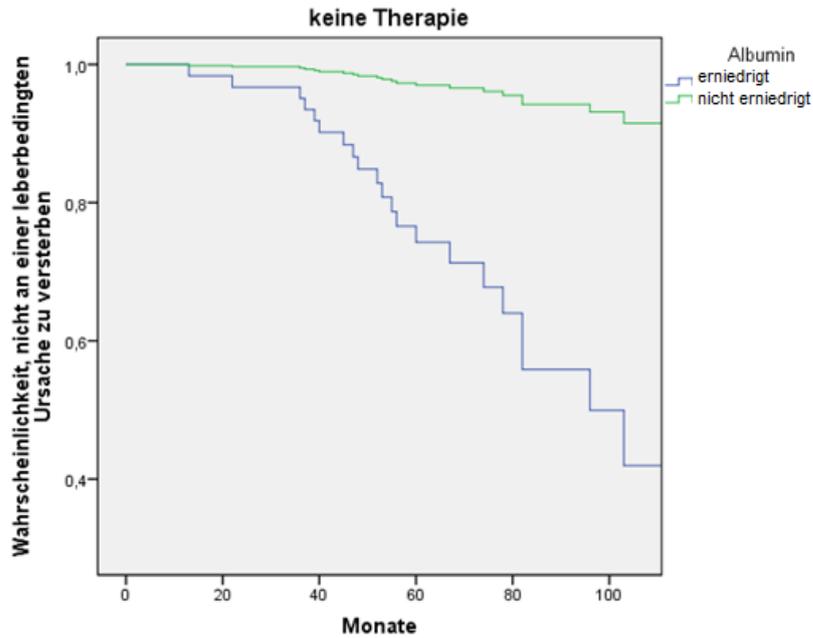


Abb. 69

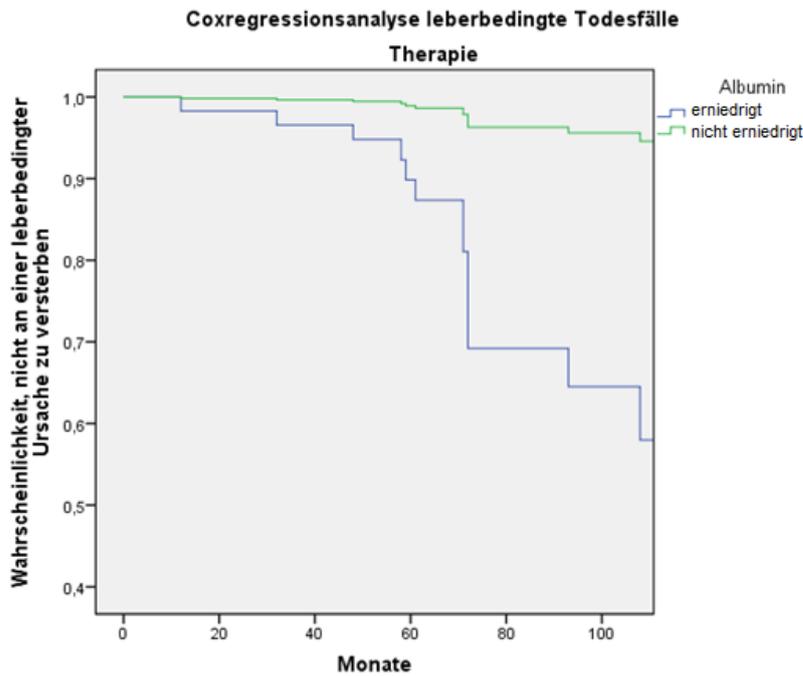


Abb. 70 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung des Albuminwertes. War der Albuminwert normwertig und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger Komplikationen auf ($p = 0,001$, Hazard Ratio 0,103, Konfidenzintervall 0,011-0,931).

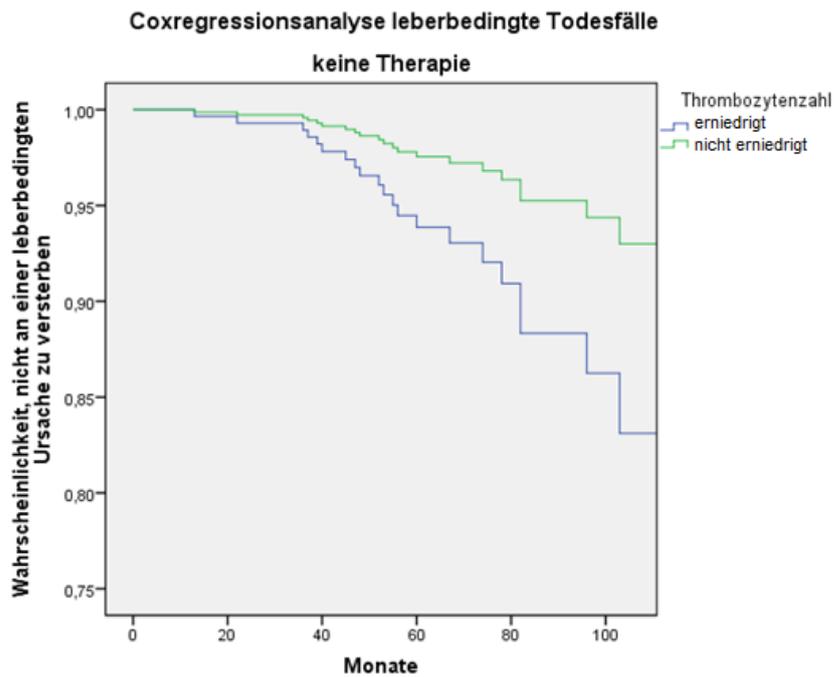


Abb. 71

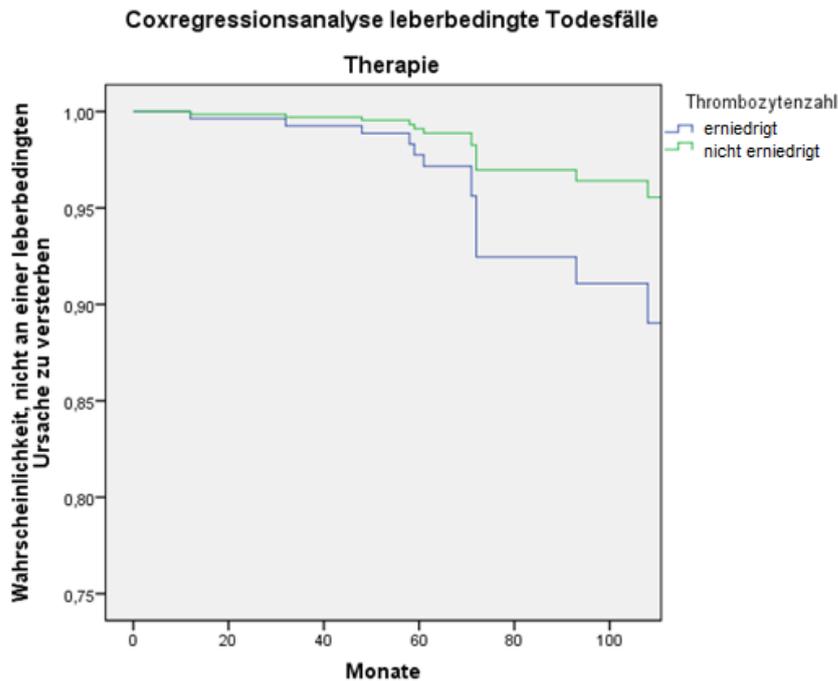


Abb. 72 Vergleich der Überlebenskurven ohne und mit Therapie unter Einbeziehung der Thrombozytenzahl. War die Thrombozytenzahl normwertig und wurde eine Therapie durchgeführt, traten signifikant weniger Komplikationen auf ($p < 0,001$, Hazard Ratio 0,392, Konfidenzintervall 0,194-0,793).

Kovariate	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Patientenalter(< 50 Lj vs. > 50 Lj)	0,019	0,630	0,428-0,927
Ferritin (normwertig vs. Erhöht)	p < 0,001	0,462	0,303-0,705
Albumin (erniedrigt vs. normwertig)	0,026	1,670	1,063-2,623
Thrombozytenzahl (erniedrigt vs. normwertig)	0,005	1,720	1,179-2,509

Tabelle 3: : Signifikante Kovariaten aus der Cox-Regressionsanalyse. Das untersuchte Ereignis war das Therapieergebnis (0 = kein Therapieansprechen, 1 = Therapieansprechen). In das Modell wurden alle in der univariaten Analyse signifikanten Kovariaten einbezogen (Signifikanzniveau p < 0,05, KI = Konfidenzintervall).

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Vorhersagefaktoren für das Therapieansprechen in einem großen Patientenkollektiv über einen langen Beobachtungszeitraum zu identifizieren. Zudem sollte dargestellt werden, welche Kovariaten den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C positiv beeinflussen. Es erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse mit der hierzu vorliegenden Literatur.

Insgesamt sind die Therapieergebnisse unter Interferon-Ribavirin-Therapie noch nicht optimal. Wir untersuchten daher die Aussagekraft möglicher Vorhersagefaktoren bezüglich des Therapieerfolges bzw. für den Krankheitsverlauf.

Bisher identifizierte und in dem hier untersuchten Kollektiv erfasste Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine antivirale Therapie und die Prognose bei Hepatitis C sind der Genotyp, das Patientenalter, das Geschlecht und der Grad der histologischen Leberveränderungen [38, 68]

Weitere in der Literatur diskutierte unabhängige Einflussfaktoren sind eine frühe Reduktion der Viruslast unter Therapie (Rapid virologic response (RVR) bzw. early virologic response (EVR)), definiert als eine \log_{10} HCV RNA Levelreduktion um mindestens 2.0 oder eine HCV-RNA-Negativierung nach 4 bzw. 12 Wochen, eine niedrige Viruslast ($< 600.000 - 800.000$ IU/ml), die Interferondosis, Ausmaß der Transaminasenerhöhung, Rasse, Steatosis, die intrahepatische Eisenlast und Adipositas mit einem BMI > 30 kg/m² [4, 38, 42, 64, 66, 69-74]

Eine verlässliche nichtinvasive Methode zur Einschätzung des Fibrosegrades ist bisher nicht gefunden, Gegenstand aktueller Studien sind der Aspartate-Aminotransferase (AST) to platelet ratio index (APRI) und der FibroTest index. Der FibroScan-Test ist ein etabliertes Verfahren [78-83].

Eine signifikante Korrelation mit der Entwicklung von Komplikationen zeigten in dieser Arbeit die vor der Therapie bestimmten Laborparameter Albumin und Thrombozytenzahl. Waren der Albuminwert bzw. die Thrombozytenzahl normal, zeigten sich signifikant weniger Komplikationen, auch traten signifikant weniger leberbedingte Todesfälle auf.

Dies stimmt mit den Ergebnissen der Arbeit von Poynard et al. überein [84]. Hier fanden sich das Patientenalter und die Thrombozytenzahl als unabhängige Vorhersagefaktoren einer Erkrankungsprogression. In einer aktuellen Studie von Ghany et al. wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und dem Albuminwert mit dem histologisch nachgewiesenen Grad der Fibrose gefunden [85]. In einer Studie von Rodriguez-Torres et al. aus 2008 wurden hämatologische Effekte, wie Abfall der Thrombozytenzahl oder Erniedrigung des Hb-Wertes in der Therapiewoche 4-12 als mögliche positive Vorhersageparameter für ein EVR beschrieben [74, 86, 87]. In dieser Arbeit hingegen zeigte sich eine signifikante Korrelation eines Nonresponse mit einer erniedrigten Thrombozytenzahl. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass hier die Thrombozytenzahl vor Therapie untersucht wurde, in der Arbeit von Rodriguez-Torres et al. wurde die Thrombozytenzahl nach 4 und 12 Wochen analysiert. Das Bilirubin und das Ferritin hingegen korrelierten hier signifikant negativ mit dem Therapieergebnis: War das Bilirubin oder Ferritin nicht erhöht, zeigte sich signifikant häufiger ein Therapieansprechen.

Bezüglich des Ferritins konnte nachgewiesen werden, dass eine Senkung des Serumferritins zu einer Verbesserung des Fibrosegrades führen kann [88]. Eine Hyperferritinämie wurde als Risikofaktor für die Entwicklung einer Steatosis identifiziert [89]

Als weiterer wichtiger Laborparameter, welcher mit dem Therapieansprechen korreliert, ist die GGT identifiziert worden. Hiernach ist eine GGT < 76 IU/ml ein Prädiktor für eine SVR (Sustained Virologic Response = keine Nachweisbarkeit von HCV-RNA in der PCR zu Woche 24 nach Beendigung der Behandlung). Es besteht wahrscheinlich ebenfalls ein Zusammenhang mit der Steatosis der Leber [75, 90].

Die hier vorliegenden Daten zeigen deutlich den positiven Effekt einer Interferontherapie auf die Komplikations- und Überlebensrate von chronischen Hepatitis-C-Patienten abhängig vom Therapieansprechen.

Im Allgemeinen ist die Responderrate unter einer Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 höher als bei Typ 1 [56]. Aufgrund dessen wird aktuell bei Nachweis von Genotyp 2 oder 3 eine Kombinationstherapie empfohlen, ohne vorher eine Leberbiopsie durchzuführen [48], wobei Patienten mit Genotyp 3 und Zirrhose auf eine Therapie schlechter anzusprechen scheinen. Genotyp 3 scheint auch mit einem höheren Risiko der Fibroseprogression einherzugehen [57-59]

Aktuell werden bei Genotyp 1 Responderraten von ca. 50% bei Durchführung einer PEG-Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie über 48 Wochen erreicht.

Bei Genotyp 2 und 3 liegt aktuell die SVR bei 75-80% [56, 60-62].

In dem hier untersuchten Kollektiv war ebenfalls eine Abhängigkeit des Therapieansprechens in gleicher Weise nachweisbar, jedoch fand sich bei Genotyp 1 in nur ca. 16,3% und bei Genotyp 2 und 3 zusammengefasst in 35% der Fälle eine SVR. Der Relaps machte bei Genotyp 1 knapp 18%, bei Typ 2 und 3 zusammengefasst 27,5% aus, d.h. es wurde nur etwa die Hälfte des in der Literatur beschriebenen Therapieansprechens erreicht [63].

Eine Erklärung für diese Ergebnisse liegt zum Einen sicherlich darin, dass die Therapie zu Beginn des Beobachtungszeitraums 1990 teilweise als IFN-Monotherapie durchgeführt wurde, zum Anderen beinhaltet das Studienkollektiv auch 202 Patienten, bei denen die Therapie für maximal 24 Wochen durchgeführt wurde, was einen Anteil von nahezu 40% des Kollektivs ausmacht. Bei diesen Patienten wurde zudem eine Monotherapie mit nicht-pegyliertem Interferon durchgeführt, hier ist die Responderrate im Vergleich zur Therapie mit pegyliertem Interferon, wie z.B. in der Studie von Lindsay et al., verringert [64].

Also handelt es sich in diesem Fall um historische Ansprechraten, die sicherlich einen Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Auswertung haben.

Isoliert betrachtet ergibt sich für die > 24 Wochen therapierten Patienten eine Response von 21% bei Genotyp 1 sowie von 38,5% bei Genotyp 2 und 3 zusammengefasst. Zu einem Relaps kam es bei 22% (Genotyp 1) bzw. 27% (Genotyp 2/3).

Eine weitere Begründung für den vergleichsweise niedrigen Anteil an Therapieansprechern in dieser Analyse ist, dass der Genotyp in nur 175 Fällen (34,5%) bei insgesamt 507 mit Interferon therapierten Patienten vorlag und somit hierdurch die Aussagekraft weiter eingeschränkt wird. Ohne Berücksichtigung der Genotypen und Aus-

schluss der weniger als 48 Wochen therapierten Patienten findet sich ein Therapieansprechen in 33%, ein Relaps in 30 % und eine Nonresponse in 37,5%.

Der positive Effekt der Kombinationstherapie bei Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Zirrhose (n = 63) war sowohl auf die Entwicklung von Komplikationen als auch das Auftreten von Todesfällen signifikant. Es gab in dieser Gruppe keine Responder mit Genotyp 1. Eine Genotypbestimmung lag in diesem Kollektiv bei 14 Patienten vor. Diese Ergebnisse unterstützen den Therapieansatz einer verlängerten Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin, da sich scheinbar hierdurch die intrahepatischen Umbauvorgänge zumindest verlangsamen. [65]

Dass die Therapiedauer eine wesentliche Rolle zu spielen scheint, wird auch durch die Forderung, Patienten mit Genotyp 1 und einer verzögerten bzw. verlangsamen Reduktion der Viruslast 72 Wochen mit einer Kombinationstherapie zu behandeln, [66, 67] unterstrichen. Anzumerken ist aber auch, dass in einer Studie von Di Bisceglie et al. kein Vorteil einer verlängerten Therapie bei vorherigem Nichtansprechen gefunden wurde [7].

Bezüglich der Todesfälle war die erfolgreiche Therapie über den gesamten Zeitraum von prognostisch günstiger Bedeutung ($p = 0,043$). So war in dem hier untersuchten Patientenkollektiv unter den Therapierespondern kein leberbedingter Todesfall. Auch Patienten mit einem Relaps nach initialer Eliminierung der Virus-RNA zeigten eine signifikant kleinere Komplikationsrate im Vergleich zu dem nichttherapierten Kollektiv bzw. zu den Nonrespondern. Hier kam es nur zu einem leberbedingten Todesfall. Eine allgemeine Analyse nach Kaplan-Meier ohne Berücksichtigung von Kofaktoren zeigte zunächst keinen signifikanten Einfluss der Therapie auf die Entwicklung von Komplikationen. Auffällig war hier jedoch, dass dies erst nach etwa 10 Jahren Beobachtungsdauer der Fall war. Für den Zeitraum vorher war der prognostisch positive Therapieeinfluss signifikant ($p = 0,032$). Eine mögliche Erklärung hierfür besteht darin, dass die 50 Patienten, die länger als 120 Monate beobachtet wurden, ein besonders selektiertes Patientengut darstellen. Eine Therapie erfolgte hier bei 42 Patienten (84%), wobei bei 37 Patienten (88%) eine IFN-Monotherapie durchgeführt wurde. Dies sind 22% mehr Patienten mit einer Monotherapie verglichen mit dem gesamten therapierten Kollektiv (hier erhielten 66% der Patienten eine IFN-Monotherapie), was eine mögliche Erklärung für den initial nicht signifikanten Effekt der Therapie auf die Entwicklung von Komplikationen sein könnte.

Im Gegensatz zu der Studie von Niederau et al. [8] zeigte sich bei diesem Studienkollektiv nur eine geringfügig erhöhte und statistisch nicht signifikante Mortalität im Vergleich mit der Normalbevölkerung. Eine Begründung hierfür könnte in der Einbeziehung von Patienten mit neueren Therapieregimen i.S. von Kombinationstherapien von pegyliertem Interferon und Ribavirin sowie dem höheren Anteil von Patienten mit einer Behandlungsdauer von 12 statt 6 Monaten liegen. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der Studie von Lindsay et al. [64]

Der Einfluss des Patientenalters bei Therapieeintritt und des Geschlechts auf die Mortalität in der multivariaten Regressionsanalyse war ebenfalls signifikant, der Einfluss des Genotyps wurde hier aufgrund der unvollständigen Datenlage (nur in 26% der Fälle vorhanden) nicht durch eine multivariate Analyse untersucht, hier zeigte die univariate Analyse deutlich den Einfluss des Genotyps auf das Therapieergebnis ($p = 0,03$). Dies wird auch durch andere Studien bestätigt [61, 75]. Weitere univariate Analysen zeigten keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf das Therapieergebnis ($p = 0,609$), wohingegen das histologische Staging ebenso wie die Therapiedauer signifikant mit dem Therapieansprechen korrelierte ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$) [75-77]

Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C zeigt sich in dieser Studie durch die Kovariaten Alter und den Grad des histologischen Stagings hinsichtlich der Entwicklung von Komplikationen signifikant beeinflusst (Coxregressionsanalyse, jeweils $p < 0,001$). Bezogen auf das Auftreten von leberbedingten Todesfällen zeigte sich das Alter als signifikanter Kofaktor ($p = 0,03$), wobei in diesem Kollektiv das histologische Staging durchgängig fortgeschrittene Zirrhosen ergab und deshalb eine statistische Analyse natürlich keinen signifikanten Unterschied zeigen konnte. Das Geschlecht zeigte hier in Hinsicht auf die Entwicklung von Komplikationen keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,483$). Der Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten von leberbedingten Todesfällen war hingegen signifikant, bei Frauen fanden sich deutlich weniger Todesfälle ($p = 0,024$). Eine mögliche Ursache für diesen Umstand kann die in der Literatur beschriebene langsamere Progression der Fibrose bei Frauen sein. Hier wird ein protektiver Effekt von Östrogen diskutiert, insbesondere weil es nach der Menopause zu einer Beschleunigung der Fibroseprogression kommt.

Weitere Kofaktoren wie Alkoholkonsum, eine Koinfektion mit HIV bzw. Hepatitis B oder das Vorliegen eines Ikterus, die in anderen Arbeiten als prognostisch relevant identifiziert werden konnten, wurden hier nicht erfasst [91]

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist durch den retrospektiven Charakter und die fehlende Randomisierung sowie durch die unvollständigen Daten bezüglich der Genotypen und des histologischen Stagings eingeschränkt. Auch die während des Beobachtungszeitraumes von über 10 Jahren wechselnden Therapieansätze von einer Interferonmonotherapie zu einer Kombinationstherapie aus Interferon und Ribavirin mit einem nicht geringen Anteil von maximal 24 Wochen therapierten Patienten hat sicherlich einen Einfluss. Bemerkenswert ist, dass sich das untersuchte Kollektiv von der Normalbevölkerung hinsichtlich der Mortalität nicht wesentlich unterscheidet. Eine Erklärung hierfür wäre, dass die Therapie zu dieser relativ günstigen Prognose beigetragen hat, insbesondere da die Mortalität des nichttherapierten Kollektivs bei isolierter Betrachtung im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht ist.

Insgesamt hilft diese Studie dabei, Faktoren, die das Therapieansprechen und die Prognose beeinflussen, zu identifizieren und in Zusammenschau mit anderen Studien kritisch zu bewerten.

Zusammenfassend finden sich in dieser Arbeit folgende Hauptergebnisse: Die Patienten mit chronischer Hepatitis C haben eine nur geringfügig erhöhte und statistisch in dieser Arbeit nicht signifikante Mortalität im Vergleich mit der Normalbevölkerung. Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass eine Therapie mit Interferon bzw. einer Kombinationstherapie die Prognose deutlich verbessert hat.

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und dem Krankheitsverlauf, wobei sich in der Gruppe der Therapieansprecher, aber auch bei den Patienten mit einem Relaps deutlich weniger Komplikationen und leberbedingte Todesfälle finden. Auch finden sich in unserem Kollektiv bei Patienten mit längerem Therapiezeitraum weniger Komplikationen und Todesfälle. Dies legt den Schluss nahe, Patienten mit einem initialen Therapieansprechen und einem späteren Rückfall (Relaps) erneut einer Interferon-Ribavirinkombinationstherapie über einen längeren Zeitraum zuzuführen.

Faktoren, welche die Prognose verbessern könnten, sind also in erster Linie jene, die das Therapieansprechen verbessern. Als neuer, bisher nicht in der Literatur beschriebener Aspekt in dieser Arbeit zeigt sich der signifikante Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und der Höhe des Albumin- bzw. Ferritinwertes und der Thrombozytenzahl. Es findet sich auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Komplikationen oder dem Auftreten von leberbedingten Todesfällen und der Höhe des Serumalbuminspiegels und der Thrombozytenzahl, was indirekt auch durch einen Zusammenhang mit dem Therapieansprechen begründet sein kann. Diese Parameter sind in Zukunft vielleicht dazu geeignet, die Prognose von chronischen Hepatitis-C-Patienten besser einzuschätzen.

Hier sind sicherlich weiterführende prospektive randomisierte Studien mit Focus auf die Aussagekraft der Laborparameter insbesondere des Albumins und der Thrombozytenzahl sinnvoll.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Laborparametern Albumin, Ferritin und der Thrombozytenzahl mit dem Therapieergebnis einer Interferontherapie bei chronischer Hepatitis C besteht. Inwiefern hier mögliche Vorhersageparameter für einen Therapieerfolg vorliegen, sollte in prospektiven, randomisierten und doppelt-verblindeten Studien untersucht werden. Der Genotyp, das Eintrittsalter bei Therapiebeginn und der Grad der histologischen Leberveränderungen konnten als Prognosefaktoren für ein Therapieansprechen in Übereinstimmung mit der aktuellen Datenlage in der Literatur bestätigt werden. Der Einfluss des Geschlechts auf die Mortalität der Patienten mit einer chronischen Hepatitis C war auch hier signifikant, ein signifikanter Einfluss auf das Therapieergebnis fand sich hingegen nicht.

7 Abkürzungsverzeichnis

APRI	Aspartataminotransferase to platelet ratio index
AST	Aspartataminotransferase
EVR	Early Virologic Response
HCV	Hepatitis-C-Virus
IFN	Interferon
KI	Konfidenzintervall
LRD	Liver Related Death
MU	Million Units
NANBH	Non-A-Non-B-Hepatitis
RVR	Rapid Virologic Response
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
SVR	Sustained Virologic Response

8 Literaturverzeichnis

1. Shepard, C.W., L. Finelli, and M.J. Alter, *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(9): p. 558-67.
2. WHO, *Hepatitis C fact sheet*, Geneva. World Health Organization, 2009(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>).
3. Davis, G.L., et al., *Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression*. Gastroenterology, 2010. **138**(2): p. 513-21, 521 e1-6.
4. Kumar, D., et al., *Influence of quasispecies on virological responses and disease severity in patients with chronic hepatitis C*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(5): p. 701-8.
5. Focaccia, R., et al., *Hepatitis C: a critical analysis of therapeutic response predictors*. Braz J Infect Dis, 2002. **6**(2): p. 74-81.
6. Afdhal, N.H., *The natural history of hepatitis C*. Semin Liver Dis, 2004. **24 Suppl 2**: p. 3-8.
7. Di Bisceglie, A.M., et al., *Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon*. N Engl J Med, 2008. **359**(23): p. 2429-41.
8. Niederau, C., et al., *Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study*. Hepatology, 1998. **28**(6): p. 1687-95.
9. Heintges, T. and J.R. Wands, *Hepatitis C virus: epidemiology and transmission*. Hepatology, 1997. **26**(3): p. 521-6.
10. Di Bisceglie, A.M., *Hepatitis C*. Lancet, 1998. **351**(9099): p. 351-5.
11. Armstrong, G.L., *Commentary: Modelling the epidemiology of hepatitis C and its complications*. Int J Epidemiol, 2003. **32**(5): p. 725-6.
12. Dusheiko, G., et al., *The science, economics, and effectiveness of combination therapy for hepatitis C*. Gut, 2000. **47**(2): p. 159-61.
13. Bell, J., et al., *Hepatitis C virus in intravenous drug users*. Med J Aust, 1990. **153**(5): p. 274-6.
14. Garfein, R.S., et al., *Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses*. Am J Public Health, 1996. **86**(5): p. 655-61.
15. Makris, M., et al., *Hepatitis C antibody and chronic liver disease in haemophilia*. Lancet, 1990. **335**(8698): p. 1117-9.
16. Nowicki, M.J. and W.F. Balistreri, *The hepatitis C virus: identification, epidemiology, and clinical controversies*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995. **20**(3): p. 248-74.
17. Seelig, R., et al., *Hepatitis C virus infections in dialysis units: prevalence of HCV-RNA and antibodies to HCV*. Ann Med, 1994. **26**(1): p. 45-52.
18. Terrault, N.A., *Sexual activity as a risk factor for hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S99-105.
19. Farci, P., et al., *The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies*. Science, 2000. **288**(5464): p. 339-44.
20. Choo, Q.L., et al., *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome*. Science, 1989. **244**(4902): p. 359-62.

21. Beeson, P., *Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma*. JAMA, 1943. **121**: p. 1332-1334.
22. Stevens, C.E., et al., *Serologic evidence of hepatitis A and B virus infections in thalassemia patients: a retrospective study*. Transfusion, 1978. **18**(3): p. 356-60.
23. Dienstag, J.L., et al., *Non-A, non-B post-transfusion hepatitis*. Lancet, 1977. **1**(8011): p. 560-2.
24. Aach, R.D., et al., *Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients: the transfusion-transmitted viruses study*. N Engl J Med, 1981. **304**(17): p. 989-94.
25. Simmonds, P., *Variability of hepatitis C virus*. Hepatology, 1995. **21**(2): p. 570-83.
26. WHO, *Hepatitis C*. World Health Organization, 2003.
27. Feld, J.J. and J.H. Hoofnagle, *Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C*. Nature, 2005. **436**(7053): p. 967-72.
28. Thomas, D.L., et al., *Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus*. Nature, 2009. **461**(7265): p. 798-801.
29. Dammacco, F., et al., *The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and Overt B-cell malignancy*. Semin Liver Dis, 2000. **20**(2): p. 143-57.
30. Galossi, A., et al., *Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection*. J Gastrointestin Liver Dis, 2007. **16**(1): p. 65-73.
31. Zeuzem, S., *Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008. **5**(11): p. 610-22.
32. Conjeevaram, H.S., et al., *Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1*. Gastroenterology, 2006. **131**(2): p. 470-7.
33. Ge, D., et al., *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. Nature, 2009. **461**(7262): p. 399-401.
34. Awad, T., et al., *Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials*. Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1176-84.
35. Balagopal, A., D.L. Thomas, and C.L. Thio, *IL28B and the control of hepatitis C virus infection*. Gastroenterology, 2010. **139**(6): p. 1865-76.
36. McCarthy, J.J., et al., *Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin*. Gastroenterology, 2010. **138**(7): p. 2307-14.
37. Thompson, A.J., et al., *Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus*. Gastroenterology, 2010. **139**(1): p. 120-9 e18.
38. Lee, S.S. and A.A. Abdo, *Predicting antiviral treatment response in chronic hepatitis C: how accurate and how soon?* J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(3): p. 487-91.

39. Soresi, M., et al., *Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis*. Liver Int, 2006. **26**(9): p. 1119-25.
40. Myers, R.P., et al., *The rate of fibrosis progression is an independent predictor of the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C*. J Viral Hepat, 2003. **10**(1): p. 16-22.
41. Reddy, K.R., et al., *Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C*. Consensus Interferon Study Group. Hepatology, 1999. **30**(3): p. 787-93.
42. Fried, M.W., et al., *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2002. **347**(13): p. 975-82.
43. Deuffic-Burban, S., et al., *Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France*. Journal of hepatology, 2008. **49**(2): p. 175-83.
44. Sezaki, H., et al., *Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Older Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads*. Dig Dis Sci, 2008.
45. Hezode, C., et al., *Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions*. J Hepatol, 1999. **31**(6): p. 979-84.
46. Veldt, B.J., et al., *Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus*. Hepatology, 2008. **47**(6): p. 1856-62.
47. Hoofnagle, J.H. and L.B. Seeff, *Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C*. The New England journal of medicine, 2006. **355**(23): p. 2444-51.
48. Strader, D.B., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. Hepatology, 2004. **39**(4): p. 1147-71.
49. Sarrazin, C., et al., *[Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]*. Zeitschrift fur Gastroenterologie, 2010. **48**(2): p. 289-351.
50. Lawitz, E., et al., *Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients*. Journal of hepatology, 2008. **49**(2): p. 163-9.
51. Kwo, P.Y., et al., *Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial*. Lancet, 2010. **376**(9742): p. 705-16.
52. Hezode, C., et al., *Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection*. The New England journal of medicine, 2009. **360**(18): p. 1839-50.
53. McHutchison, J.G., et al., *Telaprevir for previously treated chronic HCV infection*. The New England journal of medicine, 2010. **362**(14): p. 1292-303.
54. Trautwein, C., *Antivirale Therapie der chronischen Virushepatitis*. Internist, 2001. **42**: p. 913-923.

55. Ferenci, P., et al., *Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response*. Gastroenterology, 2008. **135**(2): p. 451-8.
56. Zeuzem, S., et al., *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3*. J Hepatol, 2004. **40**(6): p. 993-9.
57. Bochud, P.Y., et al., *Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2009. **51**(4): p. 655-66.
58. Jackel-Cram, C., L.A. Babiuk, and Q. Liu, *Up-regulation of fatty acid synthase promoter by hepatitis C virus core protein: genotype-3a core has a stronger effect than genotype-1b core*. Journal of hepatology, 2007. **46**(6): p. 999-1008.
59. Hourieux, C., et al., *The genotype 3-specific hepatitis C virus core protein residue phenylalanine 164 increases steatosis in an in vitro cellular model*. Gut, 2007. **56**(9): p. 1302-8.
60. Huang, C.F., et al., *Early identification of achieving a sustained virological response in chronic hepatitis C patients without a rapid virological response*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2010. **25**(4): p. 758-65.
61. McHutchison, J.G., et al., *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. N Engl J Med, 2009. **361**(6): p. 580-93.
62. Mangia, A., et al., *Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3*. The New England journal of medicine, 2005. **352**(25): p. 2609-17.
63. Powis, J., et al., *Exploring differences in response to treatment with peginterferon alpha 2a (40kD) and ribavirin in chronic hepatitis C between genotypes 2 and 3*. J Viral Hepat, 2008. **15**(1): p. 52-7.
64. Lindsay, K.L., et al., *A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C*. Hepatology, 2001. **34**(2): p. 395-403.
65. Tarantino, G., et al., *Does protracted antiviral therapy impact on HCV-related liver cirrhosis progression?* World J Gastroenterol, 2007. **13**(36): p. 4903-8.
66. Pearlman, B.L., *Extended-therapy duration for chronic hepatitis C, genotype 1: the long and the short of it*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(23): p. 3621-7.
67. Jensen, D.M., et al., *Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2009. **150**(8): p. 528-40.
68. Tsubota, A., et al., *Factors predictive of response to interferon-alpha therapy in hepatitis C virus infection*. Hepatology, 1994. **19**(5): p. 1088-94.
69. Berg, T., et al., *Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy*. Hepatology, 2003. **37**(3): p. 600-9.
70. Bressler, B.L., et al., *High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(3): p. 639-44.

71. Ghany, M.G., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update*. Hepatology, 2009. **49**(4): p. 1335-74.
72. Yu, J.W., et al., *Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(6): p. 832-6.
73. Manns, M.P., et al., *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 958-65.
74. Rodriguez-Torres, M., et al., *Factors associated with rapid and early virologic response to peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment in HCV genotype 1 patients representative of the general chronic hepatitis C population*. J Viral Hepat, 2010. **17**(2): p. 139-47.
75. Fernandez-Rodriguez, C.M., et al., *Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response*. The American journal of gastroenterology, 2010. **105**(10): p. 2164-72; quiz 2173.
76. Poynard, T. and N.H. Afdhal, *Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an a la carte approach to risk factors and staging of fibrosis*. Antiviral therapy, 2010. **15**(3): p. 281-91.
77. Barreiro, P., et al., *Sustained virological response following HCV therapy is associated with non-progression of liver fibrosis in HCV/HIV-coinfected patients*. Antiviral therapy, 2006. **11**(7): p. 869-77.
78. Goncales, E.S., A.F. Angerami, and F.L. Goncales Junior, *Noninvasive means of diagnosing liver fibrosis in hepatitis C*. Braz J Infect Dis, 2007. **11**(6): p. 530-4.
79. Poynard, T., et al., *Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease*. BMC Gastroenterol, 2007. **7**: p. 40.
80. Leroy, V., et al., *Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. Journal of hepatology, 2007. **46**(5): p. 775-82.
81. Kettaneh, A., et al., *Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients*. Journal of hepatology, 2007. **46**(4): p. 628-34.
82. Shaheen, A.A., A.F. Wan, and R.P. Myers, *FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy*. The American journal of gastroenterology, 2007. **102**(11): p. 2589-600.
83. Manning, D.S. and N.H. Afdhal, *Diagnosis and quantitation of fibrosis*. Gastroenterology, 2008. **134**(6): p. 1670-81.
84. Poynard, T., et al., *Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1618-28 e2.
85. Ghany, M.G., et al., *Predicting clinical and histologic outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2010. **138**(1): p. 136-46.

86. Poynard, T., P. Bedossa, and P. Opolon, *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups.* Lancet, 1997. **349**(9055): p. 825-32.
87. Hoofnagle, J.H., et al., *Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alfa and ribavirin.* Hepatology, 2003. **38**(1): p. 66-74.
88. Sartori, M., et al., *Phlebotomy improves histology in chronic hepatitis C males with mild iron overload.* World journal of gastroenterology : WJG, 2010. **16**(5): p. 596-602.
89. Licata, A., et al., *Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease.* World J Gastroenterol, 2009. **15**(17): p. 2132-8.
90. Kau, A., J. Vermehren, and C. Sarrazin, *Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C.* Journal of hepatology, 2008. **49**(4): p. 634-51.
91. Shepherd, J., et al., *Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation.* Health Technol Assess, 2007. **11**(11): p. 1-205, iii.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

08.06.2012, Gerald Köhler